DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM V

Tập 1

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

BỘ Y TẾ

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM

Lần xuất bản thứ năm

TẬP 1

Kính biếu

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2017

Hội đồng Dược điển Việt Nam, Trung tâm Dược điển - Dược thư Việt Nam, Bộ Y tế giữ bản quyền Dược điển Việt Nam lần xuất bản thứ năm

Trung tâm Dược điển - Dược thư Việt Nam
48 Hai Bà Trưng, Hoàn Kiếm, Hà Nội
Điện thoại : (84-24) 38256905
Fax: : (84-24) 39343547
E-mail: hdddvn@hn.vnn.vn

PHARMACOPOEIA VIETNAMICA

EDITIO V

Tomus 1

BỘ Y TẾ Số: 5358/QĐ-BYT	CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 28 tháng 11 năm 2017

QUYẾT ĐỊNH
Về việc ban hành Dược điển Việt Nam V

BỘ TRƯỞNG BỘ Y TẾ

Căn cứ Luật Dược số 105/2016/QH13 ngày 06 tháng 4 năm 2016;

Căn cứ Luật Tiêu chuẩn và Quy chuẩn kỹ thuật số 68/2006/QH11 ngày 29 tháng 6 năm 2006;

Căn cứ Luật Chất lượng sản phẩm, hàng hóa số 05/2007/QH12 ngày 21 tháng 11 năm 2007;

Căn cứ Nghị định số 75/2017/NĐ-CP ngày 20 tháng 6 năm 2017 của Chính phủ quy định chức năng, nhiệm vụ, quyền hạn và cơ cấu tổ chức của Bộ Y tế;

Căn cứ Nghị định số 127/2007/NĐ-CP ngày 01 tháng 8 năm 2007 Chính phủ quy định chi tiết thi hành một số điều của Luật Tiêu chuẩn và Quy chuẩn kỹ thuật;

Căn cứ Nghị định 132/2008/NĐ-CP ngày 31 tháng 12 năm 2008 của Chính phủ quy định chi tiết thi hành một số điều của Luật Chất lượng sản phẩm, hàng hóa;

Nghị định số 67/2009/NĐ-CP sửa đổi một số điều của Nghị định số 127/2007/NĐ-CP ngày 01 tháng 8 năm 2007 của Chính phủ quy định chi tiết thi hành một số điều của Luật Tiêu chuẩn và Quy chuẩn kỹ thuật và Nghị định số 132/2008/NĐ-CP ngày 31 tháng 12 năm 2008 của Chính phủ quy định chi tiết thi hành một số điều của Luật Chất lượng sản phẩm, hàng hoá;

Căn cứ Thông tư liên tịch số 11/2008/TTLT/BYT-BKHCN ngày 29 tháng 12 năm 2008 của liên Bộ Y tế và Bộ Khoa học và Công nghệ về hướng dẫn xây dựng, thẩm định, công bố bộ Tiêu chuẩn quốc gia về thuốc và ban hành, xuất bản Dược điển Việt Nam;

Căn cứ các Quyết định của Bộ trưởng Bộ Khoa học và Công nghệ số 2702/QĐ-BKHCN ngày 08 tháng 10 năm 2012 công bố bộ Tiêu chuẩn quốc gia về thuốc TCVN II:2012; số 759/QĐ-BKHCN ngày 22 tháng 4 năm 2014 công bố bộ Tiêu chuẩn quốc gia về thuốc TCVN III:2014; số 746/QĐ-BKHCN ngày 15 tháng 4 năm 2015 công bố bộ Tiêu chuẩn quốc gia về thuốc TCVN IV:2015; số 968/QĐ-BKHCN ngày 28 tháng 4 năm 2017 công bố bộ Tiêu chuẩn quốc gia về thuốc TCVN V:2017; số 2760/QĐ-BKHCN ngày 13 tháng 10 năm 2017 công bố bộ Tiêu chuẩn quốc gia về thuốc TCVN I:2017 và TCVN VI:2017;

Xét đề nghị của Chủ tịch Hội đồng Dược điển Việt Nam về việc ban hành Dược điển Việt Nam V;

Xét đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý Dược,

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành Dược điển Việt Nam V bao gồm 1519 Tiêu chuẩn quốc gia về thuốc:

485 tiêu chuẩn về nguyên liệu hóa dược;

385 tiêu chuẩn về thành phẩm hóa dược;

372 tiêu chuẩn về dược liệu và thuốc dược liệu;

41 tiêu chuẩn về vắc xin và sinh phẩm y tế;

8 tiêu chuẩn về bao bì và nguyên liệu làm bao bì;

228 tiêu chuẩn về phương pháp kiểm nghiệm chung cho thuốc và nguyên liệu làm thuốc dùng cho người.

Điều 2. Dược điển Việt Nam V có hiệu lực từ ngày 01/7/2018. Những quy định trước đây trái với quy định của Dược điển Việt Nam V đều bãi bỏ.

Điều 3. Các Ông/Bà Cục trưởng Cục Quản lý Dược, Cục trưởng Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo, Chủ tịch Hội đồng Dược điển Việt Nam, Giám đốc Trung tâm Dược điển - Dược thư Việt Nam có trách nhiệm hướng dẫn việc áp dụng Dược điển Việt Nam V.

Điều 4. Các Ông/Bà Chánh Văn phòng Bộ Y tế, Cục trưởng Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo, Cục trưởng Cục Quản lý Dược, Vụ trưởng Vụ Kế hoạch Tài chính, Thủ trưởng các Vụ/ Cục và các đơn vị trực thuộc Bộ Y tế, Giám đốc Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương, Viện trưởng Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương, Chủ tịch Hội đồng Dược điển Việt Nam, Giám đốc Trung tâm Dược điển - Dược thư Việt Nam chịu trách nhiệm thi hành quyết định này.

BỘ TRƯỞNG

Nguyễn Thị Kim Tiến

NỘI DUNG

Trang

TẬP 1

Lời nói đầu xi
Lịch sử Dược điển nước Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam xiii
Hội đồng Dược điển Việt Nam V xvii
Các cộng tác viên xix
Các cơ quan và đơn vị tham gia xây dựng Dược điển Việt Nam V xxi
Danh mục các chuyên luận xxiii
Danh mục chuyên luận mới so với DĐVN IV xxxvii
Danh mục các chuyên luận của DĐVN IV không đưa vào DĐVN V xliii
Qui định chung xlv
Ký hiệu các chữ viết tắt xlix
Các chuyên luận
Nguyên liệu hóa dược và thành phẩm hóa dược 1
Mục lục tra cứu theo tên Việt Nam ML-1
Mục lục tra cứu theo tên Latin ML-21

TẬP 2

Qui định chung xlv
Ký hiệu các chữ viết tắt xlix
Các chuyên luận
Huyết thanh, sinh phẩm và vắc xin 987
Dược liệu 1061
Cao dược liệu, dầu, tinh dầu 1385
Thuốc cổ truyền 1405
Phổ hấp thụ hồng ngoại P-1
Các phụ lục PL-1
Mục lục tra cứu theo tên Việt Nam ML-1
Mục lục tra cứu theo tên Latin ML-21

LỜI NÓI ĐẦU

Trải qua bốn lần xuất bản, Dược điển Việt Nam đã trở thành văn bản quy phạm kỹ thuật quan trọng về tiêu chuẩn hóa thuốc được áp dụng trong toàn ngành Dược phục vụ công tác quản lý, kiểm tra giám sát chất lượng thuốc sản xuất, xuất nhập khẩu và lưu thông trên thị trường Việt Nam.

Dược điển Việt Nam lần xuất bản thứ tư (Dược điển Việt Nam IV - DĐVN IV) đã được Bộ Y tế ban hành và có hiệu lực từ ngày 01/01/2010. Dược điển Việt Nam IV là một văn bản kỹ thuật chuẩn mực của Bộ Y tế và được tham chiếu trong mọi hoạt động đào tạo, nghiên cứu khoa học liên quan đến thuốc ở các đơn vị trong toàn ngành y tế. Dược điển Việt Nam IV đã góp phần tích cực vào việc phát triển, hiện đại hóa ngành Dược, đảm bảo và nâng cao chất lượng thuốc phục vụ sự nghiệp chăm sóc, bảo vệ và nâng cao sức khỏe nhân dân.

Ngay sau khi ban hành Dược điển Việt Nam IV, Bộ trưởng Bộ Y tế đã ra Quyết định số 3931/QĐ-BYT ngày 14/10/2009 và Quyết định số 5322/QĐ-BYT ngày 31/12/2010, về việc thành lập Ban Thường trực Hội đồng Dược điển Việt Nam V và giao cho Hội đồng việc xây dựng, biên soạn Dược điển Việt Nam V (DĐVN V), đồng thời hướng dẫn triển khai thực hiện DĐVN IV. Qua 7 năm triển khai thực hiện, đến nay Hội đồng đã hoàn thành việc xây dựng các Bộ tiêu chuẩn Quốc gia về thuốc và đã được Bộ trưởng Bộ Khoa học công nghệ công bố. Trên cơ sở đó, ngày 28 tháng 11 năm 2017, Bộ trưởng Bộ Y tế đã ký Quyết định số 5358/QĐ-BYT về việc ban hành Dược điển Việt nam V, Quyết định có hiệu lực thi hành từ ngày 01 tháng 7 năm 2018.

Ở lần xuất bản này, Dược điển Việt nam có một bước tiến mới cả về chất lượng và số lượng với 361 chuyên luận mới và 357 tiêu chuẩn DĐVN IV được sửa đổi, bổ sung, cập nhật. Các chuyên luận mới và các chuyên luận sửa đổi đã được xây dựng với các chỉ tiêu đánh giá toàn diện hơn về chất lượng thuốc như các chỉ tiêu về giải phóng dược chất, đánh giá tạp chất, độ an toàn.... Các phép thử có độ tin cậy cao hơn, các phương pháp phân tích hiện đại, hiệu quả hơn cũng được đưa vào nhiều hơn, nhưng vẫn đảm bảo tính thực thi áp dụng đối với các cơ sở sản xuất, kinh doanh trong nước, đồng thời phù hợp với thông lệ quốc tế và hài hòa với các Dược điển tiên tiến trên thế giới.

Dược điển Việt Nam V có số chuyên luận tăng vượt bậc với 1519 chuyên luận, trong đó có 485 nguyên liệu hóa dược, 385 thành phẩm hóa dược, 372 dược liệu và thuốc từ dược liệu, 41 vắc xin và sinh phẩm y tế, 8 bao bì và nguyên liệu sản xuất bao bì cấp 1, 138 phổ hồng ngoại chuẩn, 228 chuyên mục chung và trên 650 hóa chất, thuốc thử. Với nội dung tăng lên tương đương với khoảng 2200 trang sách, Dược điển Việt Nam V được in thành hai tập, tập 1 gồm nguyên liệu hóa dược và thành phẩm hóa dược, tập 2 gồm dược liệu, thuốc từ dược liệu, vắc xin, sinh phẩm và các phụ lục.

Dược điển Việt Nam V đã được xây dựng và biên soạn một cách khoa học, công phu, theo một quy trình thống nhất, có tham khảo những Dược điển nước ngoài mới nhất, đối chiếu với thực tế sản xuất và kiểm nghiệm thuốc ở Việt Nam hiện nay cũng như 5 năm tiếp theo. Nhằm đảm bảo khả năng triển khai áp dụng trong thực tế, phần lớn kỹ thuật kiểm nghiệm trong các chuyên luận đều đã được thẩm định tại các cơ sở kiểm nghiệm thuốc (Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương, Viện Kiểm nghiệm thuốc TP. Hồ Chí Minh, Viện Kiểm định quốc gia vắc xin và sinh phẩm y tế, các trường đại học Dược, một số Trung tâm Kiểm nghiệm dược phẩm - mỹ phẩm và một số doanh nghiệp Dược...).

Dược điển Việt Nam V là bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc đã được xác định tại Luật Dược và Luật Tiêu chuẩn và Quy chuẩn kỹ thuật. Điều này khẳng định tính quy phạm kỹ thuật của tiêu chuẩn dược điển. Vì vậy, việc triển khai áp dụng DĐVN V là yêu cầu cần thiết trong sản xuất kinh doanh và kiểm tra chất lượng dược phẩm nhằm góp phần vào việc đảm bảo chất lượng thuốc.

Nhân dịp hoàn thành và xuất bản Dược điển Việt Nam V, Hội đồng Dược điển Việt Nam xin trân trọng cảm ơn Lãnh đạo Bộ Y tế, Bộ Khoa học và Công nghệ, các Vụ, Cục chức năng đã chỉ đạo trực tiếp và có hiệu quả đối với công tác xây dựng Dược điển. Hội đồng đánh giá cao sự đóng góp trí tuệ, công sức của nhiều chuyên gia, cán bộ trong và ngoài ngành, các ủy viên, cộng tác viên của Hội đồng, các cơ quan, đơn vị, doanh nghiệp dược... đã góp phần vào công tác xây dựng Dược điển Việt Nam V, Nhà xuất bản Y học đã thực hiện việc ấn hành cuốn Dược điển Việt Nam V đúng về nội dung và đẹp về hình thức. Hội đồng Dược điển Việt Nam xin trân trọng cảm ơn sự cộng tác và đóng góp quý báu đó.

Mặc dù Dược điển Việt Nam V đã được xây dựng theo một quy trình chặt chẽ và khoa học nhưng chắc chắn không tránh khỏi còn có những thiếu sót. Hội đồng Dược điển Việt Nam mong nhận được những ý kiến đóng góp để tiếp tục chỉnh sửa nhằm làm cho Dược điển Việt Nam ngày càng hoàn thiện, đáp ứng yêu cầu thực tiễn góp phần đảm bảo và nâng cao chất lượng thuốc phục vụ sự nghiệp chăm sóc, bảo vệ và nâng cao sức khỏe nhân dân.

HỘI ĐỒNG DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM
CHỦ TỊCH
PGS.TS. Trịnh Văn Lẩu

LỊCH SỬ DƯỢC ĐIỂN NƯỚC CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Nước Việt Nam Dân chủ Cộng hoà được thành lập từ ngày 02 tháng 9 năm 1945, nay là nước Cộng hoà Xã hội chủ nghĩa Việt Nam. Trong thời kỳ Pháp thuộc và thời kỳ kháng chiến chống Pháp, Ngành Dược Việt Nam dựa vào Dược điển Pháp để quản lý chất lượng thuốc. Năm 1954, sau khi hòa bình được lập lại ở Miền Bắc, việc xây dựng một bộ Dược điển Việt Nam phù hợp với tình hình sản xuất và sử dụng thuốc trở nên cần thiết; đặc biệt công tác tiêu chuẩn hóa thuốc là lĩnh vực được Chính phủ hết sức quan tâm. Ngày 28 tháng 3 năm 1963, Chính phủ đã ban hành Nghị định số 123/CP về công tác tiêu chuẩn hóa. Để thực hiện Nghị định 123/CP của Chính phủ, tại Thông tư số 19-BYT/TT ngày 19 tháng 7 năm 1963 Bộ Y tế giao cho Thứ trưởng, Dược sĩ Vũ Công Thuyết chịu trách nhiệm chỉ đạo việc tổ chức Hội đồng Dược điển Việt Nam (HĐDĐVN). DS. Vũ Công Thuyết đã đề nghị Bộ Y tế cử Giáo sư Tiến sĩ dược khoa Trương Công Quyền, một trong năm giáo sư đầu tiên của Ngành Y tế Việt Nam do Chủ tịch Hồ Chí Minh ký quyết định, trực tiếp tổ chức hoạt động của HĐDĐVN. Ngày 27/02/1964, Bộ trưởng Bộ Y tế, bác sĩ Phạm Ngọc Thạch, đã ký Quyết định số 183/BYT-QĐ về cơ cấu tổ chức HĐDĐVN I gồm có Chủ tịch Hội đồng do GS.TS. Trương Công Quyền đảm nhiệm; 4 Phó Chủ tịch là DS. Vũ Công Thuyết, DS. Trần Văn Luân, BS. Nguyễn Ngọc Doãn và BS. Nguyễn Văn Hưởng. Ban thư ký gồm có DS. Ngô Gia Trúc, Trưởng ban và DS. Nguyễn Hữu Bảy, Phó ban. Các uỷ viên của HĐDĐVN gồm 16 người, trong đó có 12 dược sĩ và 4 bác sĩ. Hội đồng Dược điển Việt Nam I thời kỳ 1963 - 1984 có 6 ban: Hóa dược, Bào chế, Dược liệu, Vắc xin - huyết thanh và Phương pháp kiểm nghiệm chung. Tổng số người tham gia xây dựng DĐVN I, tập 1 là 92 người, trong đó chỉ có 2 biên chế văn phòng, còn lại là các cán bộ kiêm nhiệm từ các đơn vị trong ngành.

Lần đầu tiên xây dựng Dược điển Việt Nam, Bộ Y tế đã đề ra các phương châm chỉ đạo trong quá trình soạn thảo là:

Phải xuất phát từ tình hình thực tế của Việt Nam;

Dược điển phải có tác dụng thúc đẩy, nâng cao trình độ kỹ thuật của ngành lên một bước;

Phải thể hiện được phương châm kết hợp đông tây y đúng mức.

Ban Thường trực HĐDĐVN đã tổ chức một số cuộc hội thảo tại Hà Nội để bàn về nguyên tắc lựa chọn, lập danh mục thuốc đưa vào DĐVN. Hội đồng Dược điển thống nhất sẽ đưa vào DĐVN các thuốc đang được dùng phổ biến trong nước, có giá trị phòng và chữa bệnh đã được xác định, có triển vọng được sử dụng trong khoảng thời gian từ 5 đến 10 năm tới. Đặc biệt chú ý đến các nguyên liệu và thành phẩm sản xuất trong nước, thuốc dược liệu và thuốc cổ truyền, sau đó là các thuốc nước ngoài có mặt tại Việt Nam.

Nguyên tắc lựa chọn và xây dựng các phương pháp kiểm nghiệm là phải phù hợp với khả năng trang thiết bị của các cơ quan kiểm nghiệm ở Trung ương, nhưng có chú ý đến tình hình trang thiết bị của các cơ quan kiểm nghiệm tuyến tỉnh. Phương pháp kiểm nghiệm trong Dược điển có tính pháp chế và là phương pháp trọng tài. Sau 6 năm soạn thảo DĐVN I trong điều kiện chiến tranh ác liệt ở Miền Bắc, ngày 20-11-1970, Bộ Y tế đã có Quyết định số 1008/BYT-QĐ ban hành Dược điển Việt Nam I, tập 1, bao gồm 572 chuyên luận về thuốc trong đó có 269 hóa dược, 120 dược liệu, 167 chế phẩm bào chế và 16 sản phẩm sinh học cùng với các phương pháp kiểm nghiệm, các chất chỉ thị, các chất đối chiếu, chất chuẩn và thuốc thử để áp dụng trong sản xuất, phân phối, kiểm nghiệm và sử dụng thuốc.

Tháng 3-1977 Bộ Y tế ký Quyết định ban hành Bản bổ sung DĐVN I, tập 1, gồm phần đính chính và bổ sung liên quan tới 136 tiêu chuẩn Việt Nam (TCVN) về phương pháp kiểm nghiệm thuốc và dạng thuốc, 7 chỉ tiêu về hóa chất, thuốc thử và 2 bảng liều thuốc độc A, B. Đồng thời đã ban hành thêm 44 tiêu chuẩn về thuốc và nguyên liệu dùng làm thuốc.

Từ sau ngày giải phóng Miền Nam, Bộ Y tế đã cho in lại 4000 cuốn DĐVN I có kết hợp sửa chữa và bổ sung theo nội dung của bản bổ sung năm 1977, để đáp ứng yêu cầu công tác tiêu chuẩn hóa và đảm bảo chất lượng thuốc cho Ngành Dược của cả nước Việt Nam thống nhất.

Có thể nói, mặc dầu công việc biên soạn chủ yếu được tiến hành trong thời kỳ chiến tranh giải phóng và bảo vệ Tổ quốc, DĐVN I đã đáp ứng được yêu cầu là bộ tiêu chuẩn quốc gia của Việt Nam về thuốc và các phương pháp kiểm nghiệm thuốc, có tác dụng thúc đẩy công tác quản lý chất lượng thuốc phục vụ cho nhiệm vụ của ngành trong sản xuất cung ứng thuốc, chăm lo sức khỏe nhân dân trong chiến tranh bảo vệ Tổ quốc cũng như trong thời kỳ xây dựng kinh tế sau khi đất nước đã hòa bình thống nhất.

Trước thực tế Việt Nam có nền y học cổ truyền dân tộc lâu đời, thực hiện phương châm của Đảng và Nhà nước về kế thừa, phát huy, phát triển y học cổ truyền, kết hợp y học cổ truyền với y học hiện đại và hiện đại hóa y học cổ truyền, thuốc từ dược liệu và thuốc cổ truyền cũng được sử dụng ngày càng nhiều và rộng rãi. Để thống nhất tiêu chuẩn trong toàn ngành, nâng cao chất lượng thuốc cổ truyền, việc tiến hành xây dựng cuốn DĐVN I, tập 2, phần đông dược là

một yêu cầu bức thiết. Bộ Y tế đã có Quyết định ngày 16 tháng 9 năm 1968 thành lập Ban Đông dược của HĐDĐVN do GS.TS. Trương Công Quyền, Chủ tịch Hội đồng DĐVN kiêm Trưởng ban với 4 Phó ban: GS.TSKH. Đỗ Tất Lợi; BS. Lương y Lê Văn Lời; Lương y Lã Văn Quỳnh và Lương y Phó Đức Thành. Ban Đông dược có 3 tiểu ban: Dược liệu, Y lý Đông y và Bào chế. Số thành viên tham gia xây dựng cuốn Dược điển Việt Nam I, tập 2 (phần đông dược) gồm 5 cán bộ chuyên trách trong tổng số 8 cán bộ thuộc biên chế Văn phòng HĐDĐVN lúc đó, cùng 23 ủy viên, 11 cộng tác viên và 7 cơ quan.

Việc xây dựng DĐVN I, tập 2 (phần đông dược) được tiến hành qua các bước:

1. Xây dựng và xuất bản cuốn Dược liệu Việt Nam (1969 - 1972) gồm 341 dược liệu trong nước, 74 dược liệu nhập ngoại, 3 chuyên luận chung về trồng cây thuốc, chế biến, bào chế, bảo quản thuốc cổ truyền dân tộc. Trong bước này đã thống nhất chọn tên chính, tên khoa học, tên khác của cây thuốc hoặc bộ phận dùng làm thuốc, mô tả, hình vẽ bộ phận dùng của dược liệu, tính vị, công dụng, liều dùng, cách dùng... Nhờ tập hợp được các lương y và các dược sĩ có nhiều kinh nghiệm, Ban Đông dược đã thảo luận và đi đến thống nhất quan điểm về các vấn đề chuyên môn. Cuốn Dược liệu Việt Nam đã được xuất bản 2 lần, lần thứ nhất là 5000 cuốn và lần thứ hai là 12000 cuốn.

2. Dự kiến danh mục, thống nhất nội dung, bố cục các chuyên luận và biên soạn dự thảo DĐVN I (phần đông dược) (1970 - 1975). Yêu cầu về nội dung của cuốn Dược điển Việt Nam I, tập 2 (phần đông dược) cao hơn các chuyên luận trong cuốn Dược liệu Việt Nam. Ngoài phương pháp kiểm nghiệm định tính, thử tinh khiết, định lượng còn có thêm mục chế biến, bảo quản và những vấn đề cần thiết cho các lương y như: Tính vị, quy kinh, công năng, chủ trị, cách dùng, liều lượng và kiêng kỵ.

3. In các dự thảo, gửi tới các cơ sở để thu thập ý kiến đóng góp (1975 - 1980).

4. Chỉnh lý bản dự thảo, trình Bộ Y tế duyệt và cho phép xuất bản. Tháng 4-1983 cuốn Dược điển Việt Nam in lần thứ nhất tập 2 (Thuốc Dân tộc) được ban hành với 244 chuyên luận, số lượng 4000 cuốn. Như vậy đến 1983, Bộ DĐVN I đã được hoàn chỉnh cả về tân dược và đông dược.

Từ giữa thập kỷ 80, đất nước đã bắt đầu quá trình thực hiện đường lối và chính sách đổi mới của Đảng và Nhà nước. Yêu cầu về chất lượng thuốc ngày càng cao trong quá trình hội nhập quốc tế ngày càng gia tăng đã thúc đẩy công nghiệp dược trong nước bắt đầu phát triển. Thời kỳ này Hội đồng cũng đã có thêm nhiều Dược điển mới của các nước để tham khảo. Trình độ cán bộ dược đã được nâng lên, Ngành Dược có thêm nhiều giáo sư, tiến sĩ, dược sĩ chuyên khoa. Hệ thống kiểm nghiệm thuốc của Nhà nước và các doanh nghiệp từng bước được hiện đại hóa theo yêu cầu của quản lý chất lượng và yêu cầu phục vụ cho công tác sản xuất - kinh doanh dược phẩm. Đến lúc này nội dung DĐVN I có nhiều điểm không còn phù hợp. Việc soạn thảo Dược điển Việt Nam lần thứ 2 (DĐVN II) đã trở thành một yêu cầu thực tế. Ngày 12/5/1984 Bộ Y tế đã ban hành Quyết định 328/BYT-QĐ bổ sung và kiện toàn tổ chức HĐDĐVN để biên soạn DĐVN II. Ban thường trực HĐDĐVN II gồm: Chủ tịch Hội đồng GS. Trương Công Quyền, 4 phó Chủ tịch: GS.TS. Nguyễn Văn Đàn; PGS. Ngô Gia Trúc; GS. Nguyễn Kim Hùng và PGS. Trần Thị Hoàng Ba. Ban thư ký gồm Trưởng ban: PGS. Doãn Huy Khắc với 3 Phó ban: DSCKII. Phan Văn Tín, TS. Nguyễn Bá Hiệp và TS. Nguyễn Văn Thị. Văn phòng Hội đồng Dược điển Việt Nam là một đơn vị hành chính chuyên môn, trong biên chế Viện Kiểm nghiệm, giúp việc cho Ban Thường trực và Ban Thư ký. Tổng số cán bộ tham gia xây dựng DĐVN II là 221 người gồm các giáo sư, tiến sĩ, dược sĩ chuyên khoa, trong đó có 5 bác sĩ y khoa, 4 lương y và 9 cán bộ ngành khác.

Dược điển Việt Nam II gồm 3 tập. Tập 1 về Tân dược có 89 chuyên luận xuất bản năm 1990 gồm 39 hóa dược, 12 bào chế, 8 dược liệu, 29 phương pháp kiểm nghiệm chung, 1 quy định chung, phát hành 1500 cuốn. Tập 2 (thuốc đông dược), xuất bản năm 1991, gồm 63 chuyên luận dược liệu và một chuyên luận chung về phương pháp chế biến dược liệu cổ truyền. Tập 3 xuất bản tháng 12-1994 gồm 84 hóa dược, 70 thành phẩm bào chế, 70 dược liệu, 62 phương pháp kiểm nghiệm chung, 90 phổ hồng ngoại. DĐVN II, tập 3 có nhiều chuyên luận mới và các chuyên luận khác đã được soát xét, nâng cao, cũng như đưa vào một số phương pháp kiểm nghiệm chung hiện đại như sắc ký khí, sắc ký lỏng.

Sau 10 năm đổi mới, tình hình ngành Dược trong nước đã có nhiều chuyển biến tích cực đáng kể. Vào giữa thập niên 90, thị trường thuốc ở Việt Nam đã tăng gấp 6 lần những năm cuối thập kỷ 80. Công nghiệp dược trong nước đã có bước phát triển mới, sản xuất gần 5000 dược phẩm. Khoảng 200 công ty dược phẩm nước ngoài được cấp giấy phép hoạt động ở Việt Nam. Khoảng 4000 dược phẩm nước ngoài thuộc các khu vực trên thế giới được cấp số đăng ký ở Việt Nam. Công tác tiêu chuẩn hóa và đảm bảo chất lượng thuốc trong nước, thuốc nước ngoài ngày càng được nâng cao. Năm 1995, Việt Nam trở thành thành viên thứ mười của Hiệp hội các quốc gia Đông Nam Á (khối ASEAN) và từng bước chủ động tham gia tiến trình hội nhập quốc tế. Việc soạn thảo và ban hành Dược điển Việt Nam lần thứ 3 là một biện pháp quan trọng để bảo đảm hiệu lực cho công tác quản lý nhà nước về chất lượng thuốc trong tình hình đất nước và bối cảnh quốc tế mới.

Ngày 25-7-1994, trong Quyết định số 519/BYT-QĐ Bộ trưởng Bộ Y tế đã công bố danh sách Ban thường trực HĐDĐVN III gồm 11 thành viên do GS.TS. Trương Công Quyền Chủ tịch Hội đồng, 7 phó chủ tịch: PGS.TS. Lê Văn Truyền,

PGS. Doãn Huy Khắc (kiêm Trưởng ban thư ký), GS.TS. Nguyễn Văn Đàn, GS.TSKH. Đặng Đức Trạch, PGS. Vũ Khánh, PGS. Ngô Gia Trúc và PGS. Trần Thị Hoàng Ba. Các Phó trưởng ban thư ký gồm: TS. Nguyễn Vi Ninh, PGS.TS. Trịnh Văn Quỳ và TS. Nguyễn Văn Thị. Cuối năm 1997, trong Quyết định số 2678/1997/BYT-QĐ ngày 23-12-1997, Bộ trưởng Bộ Y tế bổ nhiệm PGS.TS. Lê Văn Truyền - Thứ trưởng Bộ Y tế giữ chức vụ Chủ tịch Hội đồng Dược điển Việt Nam III, tiếp nối nhiệm vụ Chủ tịch HĐDĐVN mà GS.TS. Trương Công Quyền đã đảm nhiệm trong hơn 3 thập kỷ. Các Ban của Hội đồng nói chung vẫn giữ nguyên về tổ chức, riêng ban phương pháp kiểm nghiệm chung tách thành 2 ban: Ban phương pháp phân tích thuốc thử và chất đối chiếu và Ban phương pháp sinh học. Các cán bộ tham gia xây dựng DĐVN III gồm: 4 cán bộ chuyên trách thuộc biên chế Văn phòng Hội đồng Dược điển Việt Nam, 176 ủy viên và các cộng tác viên, nhiều cơ quan trong ngành Y tế.

Trong 5 năm (1995 - 2000), Hội đồng Dược điển Việt Nam đã hoàn thành việc biên soạn Dược điển Việt Nam III và in hai tập Dự thảo. Dự thảo Dược điển Việt Nam III (Thuốc cổ truyền) gồm 154 chuyên luận in vào năm 1998. Dự thảo Dược điển Việt Nam III (Tân dược và Dược liệu) in vào năm 2000. Hai bản Dự thảo Dược điển Việt Nam III được gửi tới các đơn vị trong toàn ngành để lấy ý kiến đóng góp. Năm 2001, sau khi thu thập các ý kiến đóng góp, Hội đồng đã tổ chức thẩm định, nghiên cứu bổ sung và hoàn thiện các chuyên luận để Dược điển Việt Nam III được in chính thức đầu năm 2002. So với lần xuất bản trước, Dược điển Việt Nam III đã đưa thêm nhiều chuyên luận thuốc mới, bổ sung những kỹ thuật và phương pháp tiên tiến, hiện đại trong kiểm nghiệm thuốc, đã nâng cao tiêu chuẩn chất lượng của nguyên liệu làm thuốc và thành phẩm tương đương với trình độ tiên tiến trong khu vực và trên thế giới, đáp ứng với yêu cầu thực tế của Việt Nam và yêu cầu hội nhập quốc tế.

Nhận thức được tầm quan trọng của công tác Dược điển trong thời kỳ đất nước hội nhập vào nền kinh tế toàn cầu, Bộ Y tế chủ trương củng cố HĐDĐVN để hướng dẫn việc triển khai áp dụng DĐVN III và tiếp tục xây dựng Dược điển, tiến tới ban hành DĐVN IV. Ngày 28/02/2003, tại Quyết định số 689/BYT-QĐ, Bộ trưởng Bộ Y tế đã bổ nhiệm PGS.TS. Trịnh Văn Quỳ, Viện trưởng Viện Kiểm nghiệm làm Chủ tịch HĐDĐVN, thay PGS.TS. Lê Văn Truyền. Sau đó, Ban Thường trực Hội đồng đã được củng cố lại với các Phó chủ tịch là những cán bộ đang giữ chức vụ quản lý của Cục quản lý Dược, Viện Kiểm nghiệm thuốc, Viện Kiểm định Vắc xin và Sinh phẩm y tế và Vụ Khoa học và Đào tạo Bộ Y tế. Như vậy, Ban Thường trực HĐDĐVN IV gồm 9 thành viên do PGS.TS. Trịnh Văn Quỳ làm Chủ tịch Hội đồng; 6 Phó chủ tịch: GS.TS. Phạm Thanh Kỳ, TS. Trần Công Kỷ, PGS.TS. Trịnh Văn Lầu, TS. Cao Minh Quang, GS.TS. Nguyễn Đình Bảng và TS. Phạm Quốc Bảo. Do những thay đổi cán bộ giữ chức vụ lãnh đạo các cơ quan, đơn vị quản lý dược và kiểm nghiệm nên đến năm 2007, danh sách 6 Phó chủ tịch Hội đồng là GS.TS. Phạm Thanh Kỳ, TS. Trương Quốc Cường, PGS.TS. Trịnh Văn Lầu, DS. Nguyễn Văn Mô, PGS.TS. Lê Văn Phủng và TS. Phạm Quốc Bảo. Trưởng Ban thư ký là Viện trưởng Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương (PGS.TS. Trịnh Văn Lầu), các Phó trưởng Ban thư ký là ThS. Cao Thị Mai Phương (Chánh Văn phòng Hội đồng Dược điển Việt Nam) và DS. Nguyễn Văn Viên (chuyên viên Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế). Ngày 31/3/2008, Bộ trưởng Bộ Y tế đã bổ nhiệm TS. Nguyễn Văn Tựu, Phó viện trưởng Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương, làm Chủ tịch Hội đồng Dược điển Việt Nam thay PGS.TS. Trịnh Văn Quỳ nghỉ chế độ hưu trí, để tiếp tục điều hành các công việc của Hội đồng Dược điển Việt Nam. Tiếp theo đó, ngày 2 tháng 1 năm 2009, Bộ Trưởng Bộ Y tế đã ký Quyết định số 08/QĐ-BYT thành lập Trung tâm Dược điển - Dược thư Việt Nam trên cơ sở của Văn phòng Hội đồng Dược điển Việt Nam, là một đơn vị sự nghiệp có thu trực thuộc Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương, có tư cách pháp nhân, có con dấu và tài khoản riêng. Trung tâm Dược điển - Dược thư Việt Nam là cơ quan thường trực của Hội đồng Dược điển Việt Nam.

Sau khi củng cố Ban Thường trực Hội đồng, các Ban chuyên môn cũng đều được tổ chức lại theo hướng giảm đầu mối, trong đó Ban Dược liệu và Ban Thuốc cổ truyền nhập thành Ban Dược liệu - Đông dược; Ban Phương pháp phân tích, thuốc thử và chất đối chiếu và Ban Phương pháp sinh học nhập thành Ban Phương pháp kiểm nghiệm chung. Các ủy viên Ban Thường trực Hội đồng đã được phân công trực tiếp phụ trách các ban chuyên môn; các cán bộ Văn phòng HĐDĐ Việt Nam được cử làm Thư ký của các ban chuyên môn.

Đồng thời với việc củng cố tổ chức, Hội đồng triển khai ngay các hoạt động chuyên môn. Năm 2003 - 2004, Hội đồng tập trung vào việc dịch chuyển ngữ DĐVN III sang tiếng Anh và biên tập thành phiên bản tiếng Anh của DĐVN III. Tháng 4 năm 2005, phiên bản tiếng Anh DĐVN III đã được xuất bản và phát hành, chủ yếu đến các đối tác nước ngoài, các công ty xuất nhập khẩu thuốc và các tổ chức quốc tế. Đây là lần đầu tiên Dược điển Việt Nam có thêm phiên bản tiếng Anh, giúp các đồng nghiệp nước ngoài có thể tiếp cận dễ dàng với bộ Tiêu chuẩn quốc gia về thuốc của Việt Nam, một đất nước có ngành Dược đang phát triển mạnh mẽ và hội nhập sâu rộng với nền kinh tế trên thế giới.

Cũng trong các năm 2004 - 2005 Hội đồng đã tiến hành rà soát, chỉnh sửa và bổ sung DĐVN III. Đầu năm 2006 Bản bổ sung DĐVN III được ban hành và xuất bản. Nội dung của Bản bổ sung đã được chuẩn bị như một phần của DĐVN IV sẽ xuất bản sau này.

Công tác xây dựng DĐVN IV được triển khai với một kế hoạch tổng thể được Bộ Y tế phê duyệt. Vào thời kỳ này, Luật Dược đã được Quốc hội khóa XI, kỳ họp thứ 7 thông qua ngày 14/6/2005. Dược điển Việt Nam đã được xác định trong

Luật Dược là bộ Tiêu chuẩn quốc gia về chất lượng thuốc và các phương pháp kiểm nghiệm thuốc. Luật Tiêu chuẩn và Quy chuẩn kỹ thuật cũng được Quốc hội khóa XI, kỳ họp thứ 9 thông qua ngày 29/6/2006 chi phối việc xây dựng và ban hành Dược điển, đòi hỏi công tác này phải tuân theo những quy trình, thủ tục đầy đủ và chặt chẽ.

Ngày 29/12/2008, Bộ Y tế và Bộ Khoa học và Công nghệ đã ký Thông tư liên tịch số 11/2008/TTLT/BYT-BKHCN để hướng dẫn xây dựng, thẩm định, công bố Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc và ban hành, xuất bản Dược điển Việt Nam. Thông tư này đã đưa công tác tiêu chuẩn thuốc lên một bước phát triển mới, đảm bảo việc xây dựng các tiêu chuẩn quốc gia về thuốc - Dược điển Việt Nam tuân thủ các quy định của Luật Dược, Luật Tiêu chuẩn và Quy chuẩn kỹ thuật, phù hợp với đặc thù của tiêu chuẩn quốc gia về thuốc và thông lệ quốc tế; đáp ứng yêu cầu hội nhập quốc tế về dược.

Thời gian này, Dược điển Việt Nam IV đã cơ bản hoàn thành và được Bộ Y tế nghiệm thu cấp Bộ. Để đáp ứng các quy định tại Thông tư 11/2008/TTLT/BYT-BKHCN, các tiêu chuẩn quốc gia về thuốc của Dược điển Việt Nam IV đã được gửi thẩm tra về chuyên môn tại Cục Quản lý Dược và thẩm định tại Tổng cục Tiêu chuẩn - Đo lường - Chất lượng. Ngày 16 tháng 7 năm 2009 Bộ trưởng Bộ Khoa học và Công nghệ đã ký công bố Bộ Tiêu chuẩn quốc gia (TCVN I: 2009) xuất bản lần 1, bao gồm: TCVN I-1: 2009 Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc - phần 1: Phương pháp kiểm nghiệm thuốc; TCVN I-2: 2009 Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc - phần 2: Nguyên liệu hóa dược; TCVN I-3: 2009 Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc - phần 3: Thành phẩm hóa dược; TCVN I-4: 2009 Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc - phần 4: Dược liệu và thuốc từ dược liệu; TCVN I-5: 2009 Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc - phần 5: Vắc xin và sinh phẩm y tế. Trên cơ sở công bố Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc TCVN I: 2009 của Bộ trưởng Bộ Khoa học và Công nghệ, ngày 01 tháng 9 năm 2009, Bộ trưởng Bộ Y tế đã ký Quyết định số 3195/QĐ-BYT về việc ban hành Dược điển Việt Nam lần xuất bản thứ tư, có hiệu lực thi hành từ 01/01/2010.

Song song với việc ban hành Dược điển VN IV, ngày 14 tháng 10 năm 2009, Bộ trưởng Bộ Y tế đã ra Quyết định số 3931/QĐ-BYT thành lập Hội đồng Dược điển Việt Nam V bao gồm Chủ tịch, các Phó chủ tịch, Ban thường trực Hội đồng và 7 Ban kỹ thuật tiêu chuẩn về thuốc. Theo Quyết định này, Chủ tịch Hội đồng Dược điển Việt Nam V là TS. Nguyễn Văn Tựu, các Phó Chủ tịch gồm: PGS.TS. Trịnh Văn Lẩu, TS. Trương Quốc Cường, PGS.TS. Trần Thị Oanh, PGS.TS. Nguyễn Ngọc Vinh, PGS.TS. Lê Văn Phùng và ThS. Nguyễn Quang Ân. Ban thường trực Hội đồng là những người đứng đầu các cơ quan quản lý, các Viện, Trường, các chuyên gia đầu ngành có uy tín, có ảnh hưởng lớn và tầm nhìn sâu rộng giúp cho việc định hướng và phát triển của Dược điển Việt Nam. Cuối năm 2010, TS. Nguyễn Văn Tựu được Nhà nước cho nghỉ chế độ, vì vậy ngày 31 tháng 12 năm 2010 Bộ trưởng Bộ Y tế đã ra quyết định 5322/QĐ-BYT cử PGS.TS. Trịnh Văn Lẩu làm Chủ tịch Hội đồng Dược điển Việt Nam V. Tiếp sau đó, Bộ trưởng Bộ Y tế cũng bổ nhiệm PGS.TS Đoàn Cao Sơn, Viện trưởng Viện Kiểm nghiệm Thuốc TW làm Phó chủ tịch Hội đồng Dược điển Việt Nam V để tăng cường nhân lực cho Hội đồng.

Ngay sau khi được thành lập, Hội đồng Dược điển V cùng với Trung tâm Dược điển - Dược thư Việt Nam đã xây dựng kế hoạch tổng thể xây dựng Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc và ban hành Dược điển Việt Nam V đồng thời khẩn trương triển khai sau khi được Bộ Y tế phê duyệt. Từ năm 2012, hằng năm lần lượt các Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc được công bố: Bộ TCVN II:2012 bao gồm 79 tiêu chuẩn theo Quyết định số 2702/QĐ-BKHCN ngày 08 tháng 10 năm 2012; Bộ TCVN III:2014 bao gồm 51 tiêu chuẩn theo Quyết định số 759/QĐ-BKHCN ngày 22 tháng 4 năm 2014; Bộ TCVN IV:2015 bao gồm 58 tiêu chuẩn theo Quyết định số 746/QĐ-BKHCN ngày 15 tháng 4 năm 2015; Bộ TCVN V:2017 bao gồm 109 tiêu chuẩn quốc gia về thuốc theo Quyết định số 968/QĐ-BKHCN ngày 28 tháng 4 năm 2017; Bộ TCVN VI:2017 bao gồm 64 tiêu chuẩn theo Quyết định số 2760/QĐ-BKHCN ngày 13 tháng 10 năm 2017. Các tiêu chuẩn quốc gia về thuốc của Bộ TCVN II, III, IV đã được tập hợp trong Bản bổ sung Dược điển Việt Nam V và được Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành vào tháng 6 năm 2015.

Giai đoạn xây dựng Dược điển V là giai đoạn mà việc áp dụng công nghệ thông tin và các kỹ thuật tiên tiến đã giúp cho việc kiểm tra đánh giá chất lượng thuốc có những kết quả tiến bộ vượt bậc, nâng trình độ của Việt Nam lên ngang tầm với các nước trong khu vực và quốc tế. Bắt nhịp với xu thế hội nhập, Hội đồng Dược điển chủ trương mở rộng hợp tác quốc tế, tham gia và đóng góp tích cực vào các diễn đàn trao đổi kinh nghiệm kiểm tra đánh giá, quản ký chất lượng và hòa hợp tiêu chuẩn thuốc trong khu vực và quốc tế, cả trên lĩnh vực thuốc tân dược và thuốc đông dược - dược liệu.

Dược điển Việt Nam lần xuất bản lần thứ năm có số chuyên luận tăng vượt bậc với 1519 chuyên luận, trong đó có 228 chuyên mục chung, 485 nguyên liệu hóa dược, 385 thành phẩm hóa dược, 372 dược liệu và thuốc từ dược liệu, 41 vắc xin và sinh phẩm y tế, 8 bao bì và nguyên liệu sản xuất bao bì. Với nội dung tăng lên tương đương với khoảng 2200 trang sách, Dược điển Việt Nam V được in thành hai tập, tập 1 gồm nguyên liệu hóa dược và thành phẩm hóa dược, tập 2 gồm dược diệu, thuốc từ dược liệu, vắc xin, sinh phẩm và các phụ lục.

Trải qua hơn 50 năm lịch sử, với 5 lần xuất bản, Dược điển Việt Nam đã trở thành tài liệu tham chiếu kỹ thuật không thể thiếu của ngành Dược, đóng góp vai trò quan trọng trong việc đảm bảo chất lượng thuốc phục vụ sự nghiệp chăm sóc sức khỏe cộng đồng, góp phần vào sự phát triển kinh tế xã hội của đất nước.

HỘI ĐỒNG DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM V

(Theo Quyết định số 3931/QĐ-BYT ngày 14/10/2009, Quyết định số 5322/QĐ-BYT ngày 31/12/2010, Quyết định số 1032/QĐ-BYT ngày 03/4/2012)

Chủ tịch Hội đồng Dược điển Việt Nam V
TS. Nguyễn Văn Tựu (10/2009 - 2010)
PGS.TS. Trịnh Văn Lầu (từ 12/2010)

Các Phó chủ tịch Hội đồng Dược điển Việt Nam V
Cục trưởng Cục Quản lý Dược: TS. Trương Quốc Cường
Viện trưởng Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương: PGS.TS. Đoàn Cao Sơn (từ 4/2012)
Viện trưởng Viện Kiểm nghiệm thuốc Thành phố Hồ Chí Minh: PGS.TS. Nguyễn Ngọc Vinh
Viện trưởng Viện Kiểm định quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế: PGS.TS. Lê Văn Phùng (đến 12/2014)
Lãnh đạo Cục Khoa học công nghệ và Đào tạo, Bộ Y tế: PGS.TS. Trần Thị Oanh
Vụ Kế hoạch - Tài chính, Bộ Y tế: ThS. Nguyễn Quang Ân

Ủy viên thư ký hội đồng:
TS. Nguyễn Văn Lợi
ThS. Cao Thị Mai Phương

Ban Thường trực Hội đồng Dược điển V
Trưởng ban: TS. Nguyễn Văn Tựu
Phó trưởng ban: PGS.TS. Trịnh Văn Lầu
DS. Nguyễn Văn Thanh
Các uỷ viên: PGS.TS. Trịnh Văn Quỳ, GS.TS. Phạm Thanh Kỳ, GS.TS. Võ Xuân Minh, PGS.TS. Trần Thị Oanh, PGS.TS. Nguyễn Ngọc Vinh, PGS.TS. Lê Văn Phùng, ThS. Nguyễn Quang Ân, PGS.TS. Lê Viết Hùng, GS.TS. Lê Quan Nghiệm, TS. Phạm Quốc Bảo, PGS. TSKH. Nguyễn Minh Khởi, DS. Nguyễn Quý Sơn, TS. Lê Thanh Hải, TS. Nguyễn Văn Lợi, ThS. Cao Thị Mai Phương.

Ban Danh pháp - Quy chế
Trưởng ban: TS. Trương Quốc Cường
Phó trưởng ban: TS. Phạm Quốc Bảo
DS. Nguyễn Văn Thanh
Thư ký ban: TS. Nguyễn Văn Lợi
Các uỷ viên: PGS.TS. Đinh Thị Thanh Hải, ThS. Lục Thị Thu Hằng, ThS. Nguyễn Thị Phương Mai, ThS. Cao Thị Mai Phương, ThS. Chu Đăng Trung, DS. Nguyễn Văn Viên.

Ban Hóa dược
Trưởng ban: PGS.TS. Trịnh Văn Lầu
Phó trưởng ban: ThS. Phan Thị Thuỳ Chi
PGS.TS. Trương Phương
Thư ký ban: ThS. Lục Thị Thu Hằng.
Các uỷ viên: TS. Trần Hồng Anh, ThS. Phạm Thị Duyên, PGS.TS. Trần Thành Đạo, ThS. Nguyễn Thanh Hà, ThS. Nguyễn Thị Thu Hà, ThS. Trần Thúy Hạnh, PGS.TS. Trần Đức Hậu, ThS. Lê Thị Thiên Hương, TS. Chương Ngọc Nãi, GS.TS. Nguyễn Hải Nam, ThS. Nguyễn Thị Kim Thanh, TS. Nguyễn Thị Thanh Thảo, ThS. Lê Thị Thu, PGS.TS. Lê Minh Trí, ThS. Trần Thị Bích Vân, DS. Nguyễn Thị Hồng Yến.

Ban Bào chế
Trưởng ban: GS.TS. Võ Xuân Minh
Phó trưởng ban: PGS.TS. Đoàn Cao Sơn
PGS.TS. Nguyễn Ngọc Vinh
Thư ký ban: ThS. Lục Thị Thu Hằng.
Các uỷ viên: ThS. Trần Thị Quỳnh Chi, TS. Hà Minh Hiền, TS. Lê Thị Hường Hoa, PGS.TS. Nguyễn Đăng Hòa, ThS. Bùi Thị Hòa, PGS.TS. Huỳnh Văn Hóa, PGS.TS. Phạm Thị Minh Huệ, ThS. Lê Văn Lăng, ThS. Nguyễn Đăng Lâm, TS. Nguyễn Trần Linh, PGS.TS. Nguyễn Văn Long, PGS.TS. Hà Diệu Ly, DSCK II. Dương Công Minh, ThS. Phạm Thị Hồng Nhung, DS. Phạm Hồng Phương, ThS. Cao Thị Mai Phương, DSCKI. Bùi Văn Thanh, ThS. Lục Thị Vân.

Ban Dược liệu - Đông dược
Trưởng ban: GS.TS. Phạm Thanh Kỳ
Phó trưởng ban: PGS.TS. Trần Hùng
PGS.TSKH. Nguyễn Minh Khởi
Thư ký ban: ThS. Nguyễn Thị Phương Mai
Các uỷ viên: ThS. Vương Văn Ánh, DS. Nguyễn Thị Minh Châu, ThS. Nguyễn Thị Kim Danh, ThS. Huỳnh Ngọc Duy, ThS. Phạm Thị Giảng, PGS.TS. Nguyễn Thu Hằng, TS. Nguyễn Viết Kình, TS. Võ Văn Lẹo, TS. Bùi Mỹ Linh, TS. Trần Công Luận, TS. Phạm Đông Phương, PGS.TS. Trần Thị Hồng Phương, ThS. Trịnh Thị Quy, PGS.TS. Đỗ Quyên, GS.TS. Phạm Xuân Sinh, ThS. Lê Thị Minh Thảo, PGS.TS. Nguyễn Viết Thân, PGS.TS. Nguyễn Thị Bích Thu, PGS.TS. Huỳnh Ngọc Thụy, TS. Nguyễn Đức Toàn, TS. Phạm Xuân Trường, TS. Nguyễn Văn Tựu, PGS.TS. Nguyễn Tiến Vững.

Ban Vắc xin và Sinh phẩm
Trưởng ban: PGS.TS.Lê Văn Phùng (đến 2014)
Phó trưởng ban: PGS.TS. Nguyễn Thị Hồng Linh,
GS.TS. Phan Thị Ngà.
Thư ký ban: TS. Đỗ Thùy Ngân
ThS. Nguyễn Thị Phương Mai
Các uỷ viên: ThS. Nguyễn Thị Kiều Anh, TS. Lê Kim Hòa, BS. Đỗ Diệp Lan, PGS.TS. Trương Xuân Liên, GS.TS. Lê Thị Luân, ThS. Lưu Anh Thư, GS.TSKH. Nguyễn Thu Vân, ThS. Lê Thị Hải Yến.

Ban Phương pháp kiểm nghiệm chung
Trưởng ban: PGS.TS. Trịnh Văn Quỳ
Phó trưởng ban: TS. Phùng Thị Vinh
ThS. Cao Thị Mai Phương
Thư ký ban: ThS. Nguyễn Thị Phương Mai
Các uỷ viên: ThS. Nguyễn Tuấn Anh, TS. Lê Đình Chi, PGS.TSKH. Đỗ Trung Đàm, PGS.TS. Phạm Thị Thanh Hà, ThS. Lục Thị Thu Hằng, ThS. Đặng Trần Phương Hồng, ThS. Nguyễn Thị Vĩnh Hồng, TS. Tạ Mạnh Hùng, PGS.TS. Trần Việt Hùng, TS. Nguyễn Thị Kim Hương, ThS. Trương Thị Thu Lan, GS.TS. Thái Nguyễn Hùng Thu, PGS.TS. Nguyễn Đức Tuấn.

Ban Biên tập - Hiệu đính
Trưởng ban: TS. Nguyễn Văn Tựu
Phó trưởng ban: ThS. Lục Thị Thu Hằng
ThS. Cao Thị Mai Phương
Thư ký ban: ThS. Nguyễn Thị Phương Mai
Các uỷ viên: ThS. Phan Thị Thùy Chi, PGS.TSKH. Đỗ Trung Đàm, ThS. Lê Thị Thu Hiền, ThS. Đặng Trần Phương Hồng. ThS. Nguyễn Thị Hương, GS.TS. Phạm Thanh Kỳ, TS. Đỗ Thùy Ngân, PGS.TS. Trịnh Văn Quỳ, DSCK II. Trần Thị Lệ Sung, TS. Phùng Thị Vinh.

Trung tâm Dược điển - Dược thư Việt Nam
Giám đốc: ThS. Lục Thị Thu Hằng
Phó Giám đốc: ThS. Nguyễn Thị Phương Mai
Cán bộ chuyên trách: ThS. Lê Thị Thu Hiền, ThS. Nguyễn Thị Hương, DSTH. Phạm Bình Minh, ThS. Nguyễn Thanh Thảo, CN. Hà Thị Thúy, DS. Nguyễn Thị Trang.

CÁC CỘNG TÁC VIÊN

DS. Nguyễn Kim Anh
ThS. Cao Ngọc Anh
DS. Nguyễn Thị Vân Anh
ThS. Phạm Huy Bách
ThS. Phạm Thị Kiều Dung
TS. Lê Việt Dũng
ThS. Trần Kiều Duyên
TS. Đỗ Tuấn Đạt
ThS. Nguyễn Thành Đạt
ThS. Mai Thanh Hà
ThS. Phạm Thị Hà
ThS. Trần Thị Thu Hà
ThS. Nguyễn Thị Thu Hằng
TS. Nguyễn Thị Minh Hiền
DS. Nguyễn Thị Thu Hiền
ThS. Trần Hoàng
GS. Phạm Gia Huệ
ThS. Trần Thị Thanh Huế
ThS. Lê Thị Thu Huyền
DS. Lê Thị Cẩm Hương
ThS. Hoàng Thị Hường
ThS. Nguyễn Thị Thu Hường
ThS. Trần Đình Khải
TS. Đặng Văn Khánh
ThS. Phạm Văn Kiền
TS. Nguyễn Thị Kiều
DS. Lê Thành Lâm
TS. Nguyễn Thị Liên
DS. Nguyễn Ngọc Liễu
CN. Đỗ Khánh Linh
DSCKI. Ngô Thị Lư
ThS. Nguyễn Thị Lý
ThS. Đoàn Thị Tuyết Mai
DS. Phạm Hồng Minh
DS. Lê Thị Quỳnh Nga
TS. Trần Minh Ngọc
TS. Hà Thị Vân Oanh
ThS. Bùi Việt Phương
TS. Nguyễn Thị Phương
TS. Nguyễn Thị Lan Phương
ThS. Nguyễn Thị Lan Phương
ThS. Nguyễn Thị Thanh Phương
ThS. Hoàng Thị Tâm
ThS. Nguyễn Thị Minh Tâm
ThS. Phạm Thị Thanh Tâm
ThS. Nguyễn Thị Phương Thảo
ThS. Đoàn Hữu Thiền
ThS. Đỗ Bích Thuận
DSCKI. Nguyễn Thị Ngọc Trâm
ThS. Trần Thị Thu Trang
PGS.TS. Lê Văn Truyền
TS. Nguyễn Hoàng Tuấn
PGS.TS. Nguyễn Tường Vi

CÁC CƠ QUAN VÀ ĐƠN VỊ THAM GIA XÂY DỰNG DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM V

Cục quản lý Dược, Bộ Y tế
Cục Khoa học công nghệ và Đào tạo, Bộ Y tế
Tổng cục Tiêu chuẩn Đo lường Chất lượng, Bộ Khoa học và Công nghệ
Viện Kiểm nghiệm Thuốc Trung ương, Bộ Y tế
Viện Kiểm nghiệm Thuốc TP. Hồ Chí Minh, Bộ Y tế
Trường Đại học Dược Hà Nội
Khoa Dược, Đại học Y - Dược TP. Hồ Chí Minh
Viện Dược liệu, Bộ Y tế
Viện Kiểm định quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm Y tế, Bộ Y tế
Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương, Bộ Y tế
Trung tâm Kiểm nghiệm Hà Nội
Trung tâm Kiểm nghiệm Thuốc, Mỹ phẩm, Thực phẩm Thừa Thiên Huế
Trung tâm Kiểm nghiệm Thuốc, Mỹ phẩm, Thực phẩm TP. Hồ Chí Minh
Viện kiểm nghiệm, nghiên cứu Dược và trang thiết bị y tế quân đội
Một số doanh nghiệp sản xuất và kinh doanh Dược...

DANH MỤC CÁC CHUYÊN LUẬN

I. Nguyên liệu hóa dược và Thành phẩm hóa dược

1 Abacavir sulfat
2 Acebutolol hydroclorid
3 Acebutolol, viên nén
4 Acenocoumarol
5 Acenocoumarol, viên nén
6 Acetazolamid
7 Acetazolamid, viên nén
8 Acetylcystein
9 Acetylcystein, bột pha hỗn dịch
10 Acetylcystein, nang
11 Aciclovir
12 Aciclovir, kem
13 Aciclovir, viên nén
14 Acid acetylsalicylic
15 Acid acetylsalicylic, viên nén
16 Acid acetylsalicylic, viên nén bao tan trong ruột
17 Aspirin và cafein, viên nén
18 Acid aminocaproic
19 Acid ascorbic
20 Acid ascorbic, thuốc tiêm
21 Acid ascorbic, viên nén
22 Acid benzoic
23 Benzosali, thuốc mỡ
24 Acid boric
25 Acid boric, dung dịch 3 %
26 Acid boric, thuốc mỡ 10 %
27 Acid citric ngậm 1 phân tử nước
28 Acid folic
29 Acid folic, viên nén
30 Acid hydrocloric
31 Acid hydrocloric loãng
32 Acid mefenamic
33 Acid mefenamic, viên nén
34 Acid methacrylic và ethyl acrylat đồng trùng hợp (1 : 1)
35 Acid methacrylic và ethyl acrylat đồng trùng hợp (1 : 1), dịch phân tán 30 %
36 Acid methacrylic và methyl methacrylat đồng trùng hợp (1 : 1)
37 Acid methacrylic và methyl methacrylat đồng trùng hợp (1 : 2)
38 Acid nalidixic
39 Acid nalidixic, viên nén
40 Acid nicotinic
41 Acid salicylic
42 Acid tranexamic
43 Acid tranexamic, nang
44 Acid tranexamic, viên nén
45 Adrenalin (epinephrin)
46 Adrenalin acid tartrat
47 Adrenalin, thuốc tiêm
48 Albendazol
49 Albendazol, viên nén
50 Alimemazin tartrat
51 Alimemazin, sirô
52 Alimemazin, viên nén
53 Alopurinol
54 Alopurinol, viên nén
55 Alverin citrat
56 Alverin, nang
57 Ambroxol hydroclorid
58 Ambroxol hydroclorid, nang
59 Ambroxol hydroclorid, viên nén
60 Amikacin
61 Amikacin, thuốc tiêm
62 Aminophylin
63 Aminophylin, thuốc tiêm
64 Aminophylin, viên nén
65 Amiodaron hydroclorid
66 Amiodaron, viên nén
67 Amitriptylin hydroclorid
68 Amitryptilin, viên nén
69 Amlodipin besilat
70 Amlodipin, viên nén
71 Amodiaquin hydroclorid
72 Amodiaquin hydroclorid, viên nén
73 Amoni clorid
74 Amoxicilin natri
75 Amoxicilin, bột pha tiêm
76 Amoxicilin và acid clavulanic, bột pha tiêm
77 Amoxicilin trihydrat
78 Amoxicilin, bột pha hỗn dịch
79 Amoxicilin, nang
80 Amoxicilin, viên nén
81 Amoxicilin và acid clavulanic, bột pha hỗn dịch
82 Amoxicilin và acid clavulanic, viên nén
83 Amoxicilin và cloxacilin, nang
84 Amphotericin B
85 Amphotericin, viên ngậm
86 Ampicilin
87 Ampicilin natri
88 Ampicilin, bột pha tiêm
89 Ampicilin và sulbactam, bột pha tiêm
90 Ampicilin trihydrat

91 Ampicilin, nang
92 Arginin
93 Arginin aspartat
94 Arginin hydroclorid
95 Arginin, nang
96 Artemether
97 Artemether, nang
98 Artemether, viên nén
99 Artemether và lumefantrin, viên nén
100 Artemisinin
101 Artesunat
102 Artesunat, bột pha tiêm
103 Aspartam
104 Aspartam, thuốc bột
105 Atenolol
106 Atenolol, viên nén
107 Atorvastatin calci trihydrat
108 Atorvastatin, viên nén
109 Atropin sulfat
110 Atropin sulfat, thuốc tiêm
111 Atropin sulfat, viên nén
112 Attapulgit
113 Azithromycin
114 Azithromycin, nang
115 Azithromycin, bột pha hỗn dịch
116 Bacitracin
117 Bạc nitrat
118 Bạc vitelinat
119 Bari sulfat
120 Bari sulfat pha hỗn dịch
121 Benzalkonium clorid
122 Benzathin benzylpenicilin
123 Benzathin benzylpenicilin, bột pha tiêm
124 Benzylpenicilin kali
125 Benzylpenicilin natri
126 Benzylpenicilin, bột pha tiêm
127 Berberin clorid
128 Berberin clorid, viên nén
129 Betamethason
130 Betamethason, viên nén
131 Betamethason dipropionat
132 Bethamethason natri phosphat
133 Betamethason, thuốc nhỏ mắt
134 Betamethason valerat
135 Biotin
136 Biotin, viên nén
137 Bisacodyl
138 Bisacodyl, viên nén bao tan trong ruột
139 Bisoprolol fumarat
140 Bông hút nước
141 Bông hút nước tiệt khuẩn
142 Bột bó
143 Bột talc
144 Bromhexin hydroclorid
145 Bromhexin hydroclorid, viên nén
146 Bupivacain hydroclorid
147 Cafein
148 Cafein và natri benzoat, thuốc tiêm
149 Calci carbonat
150 Calci và vitamin D, viên nén
151 Calci clorid dihydrat
152 Calci clorid 10%, thuốc tiêm
153 Calci gluconat
154 Calci gluconat, viên nén sủi
155 Calci gluconat để pha thuốc tiêm
156 Calci gluconat, thuốc tiêm
157 Calci glycerophosphat
158 Calci hydroxyd
159 Calci lactat pentahydrat
160 Calci lactat trihydrat
161 Calci pantothenat
162 Calci phosphat
163 Calcitriol
164 Calcitriol, nang mềm
165 Camphor racemic
166 Camphor thiên nhiên
167 Captopril
168 Captopril, viên nén
169 Carbamazepin
170 Carbamazepin, viên nén
171 Carbidopa
172 Carbomer
173 Carmelose calci
174 Carmelose natri
175 Cefaclor
176 Cefaclor, bột pha hỗn dịch
177 Cefaclor, nang
178 Cefadroxil monohydrat
179 Cefadroxil, bột pha hỗn dịch
180 Cefadroxil, nang
181 Cefadroxil, viên nén
182 Cefalotin natri
183 Cefamadol nafat
184 Cefazolin natri
185 Cefazolin, bột pha tiêm
186 Cefdinir
187 Cefdinir, bột pha hỗn dịch
188 Cefdinir, nang
189 Cefepim hydroclorid monohydrat
190 Cefixim
191 Cefixim, bột pha hỗn dịch
192 Cefixim, nang

193 Cefixim, viên nén
194 Cefoperazon natri
195 Cefoperazon, bột pha tiêm
196 Cefoperazon và sulbactam, bột pha tiêm
197 Cefotaxim natri
198 Cefotaxim, bột pha tiêm
199 Cefpodoxim proxetil
200 Cefpodoxim, bột pha hỗn dịch
201 Cefpodoxim, nang
202 Cefpodoxim, viên nén
203 Cefradin
204 Cefradin, nang
205 Ceftazidim pentahydrat
206 Ceftazidim, bột pha tiêm
207 Ceftriaxon natri
208 Ceftriaxon, bột pha tiêm
209 Cefuroxim axetil
210 Cefuroxim, bột pha hỗn dịch
211 Cefuroxim, viên nén
212 Cefuroxim natri
213 Cefuroxim, bột pha tiêm
214 Celecoxib
215 Celulose acetat
216 Celulose vi tinh thể
217 Cephalexin
218 Cephalexin, bột pha hỗn dịch
219 Cephalexin, nang
220 Cephalexin, viên nén
221 Cetirizin hydroclorid
222 Cetirizin, viên nén
223 Cetostearyl alcol
224 Cetyl alcol
225 Chymotrypsin
226 Chymotrypsin, viên nén
227 Cilastatin natri
228 Cimetidin
229 Cimetidin, viên nén
230 Cinarizin
231 Cinarizin, viên nén
232 Cineol
233 Ciprofloxacin hydroclorid
234 Ciprofloxacin, thuốc nhỏ mắt
235 Ciprofloxacin, viên nén
236 Clarithromycin
237 Clarithromycin, nang
238 Clarithromycin, viên nén
239 Clavulanat kali
240 Clindamycin hydroclorid
241 Clindamycin, nang
242 Clofazimin
243 Clofazimin, nang
244 Clopidogrel hydrosulfat
245 Clopidogrel, viên nén
246 Cloral hydrat
247 Cloramphenicol
248 Cloramphenicol, nang
249 Cloramphenicol, thuốc nhỏ mắt
250 Cloramphenicol, thuốc nhỏ tai
251 Cloramphenicol, viên nén
252 Cloramphenicol và dexamethason natri phosphat, kem
253 Cloramphenicol và dexamethason natri phosphat, thuốc nhỏ mắt
254 Cloramphenicol palmitat
255 Cloramphenicol natri succinat
256 Cloramphenicol, bột pha tiêm
257 Clorhexidin gluconat, dung dịch
258 Cloroform
259 Cloroquin phosphat
260 Cloroquin phosphat, viên nén
261 Clorpheniramin maleat
262 Clorpheniramin, viên nén
263 Clorpromazin hydroclorid
264 Clorpromazin hydroclorid, thuốc tiêm
265 Clorpromazin hydroclorid, viên nén
266 Clotrimazol
267 Clotrimazol, kem
268 Clotrimazol, viên nén đặt âm đạo
269 Cloxacilin natri
270 Cloxacilin, nang
271 Cocain hydroclorid
272 Codein
273 Codein phosphat
274 Codein phosphat, viên nén
275 Colchicin
276 Colchicin, viên nén
277 Colecalciferol
278 Colecalciferol, viên nén
279 Cortison acetat
280 Cortison, viên nén
281 Cyanocobalamin
282 Cyanocobalamin, thuốc tiêm
283 Cyproheptadin hydroclorid
284 Cyproheptadin hydroclorid, viên nén
285 Dapson
286 Dapson, viên nén
287 Dầu parafin
288 Dexamethason
289 Dexamethason, viên nén
290 Dexamethason acetat
291 Dexamethason natri phosphat
292 Dexamethason, thuốc tiêm
293 Dexclorpheniramin maleat

294 Dexclorpheniramin, viên nén
295 Dexpanthenol
296 Dexpanthenol, viên nén
297 Dextromethorphan hydrobromid
298 Dextromethorphan hydrobromid, viên nén
299 Diazepam
300 Diazepam, thuốc tiêm
301 Diazepam, viên nén
302 Diclofenac diethylamin
303 Diclofenac natri
304 Diclofenac natri, thuốc tiêm
305 Diclofenac natri, viên nén bao tan trong ruột
306 Dicloxacilin natri
307 Diethyl phtalat
308 Diltiazem hydroclorid
309 Diltiazem, viên nén
310 Dimenhydrinat
311 Dimenhydrinat, viên nén
312 Dimercaprol
313 Dimercaprol, thuốc tiêm
314 Diphenhydramin hydroclorid
315 Diphenhydramin, dung dịch thuốc
316 Diphenhydramin, viên nén
317 Dịch truyền Ringer - lactat
318 Domperidon maleat
319 Domperidon, viên nén
320 Doxycyclin hydroclorid
321 Doxycyclin, nang
322 Đồng sulfat
323 Đồng sulfat khan
324 Đường trắng
325 Efavirenz
326 Efavirenz, nang
327 Emetin hydroclorid
328 Enalapril maleat
329 Enalapril, viên nén
330 Ephedrin hydroclorid
331 Ephedrin hydroclorid, thuốc tiêm
332 Ephedrin hydroclorid, viên nén
333 Ergocalciferol
334 Ergocalciferol, viên nén
335 Erythromycin
336 Erythromycin, viên nén
337 Erythromycin ethyl sucinat
338 Erythromycin stearat
339 Erythromycin stearat, nang
340 Erythromycin stearat, viên nén
341 Erythrosin
342 Esomeprazol magnesi trihydrat
343 Esomeprazol, nang tan trong ruột
344 Esomeprazol, viên nén bao tan trong ruột
345 Ethambutol hydroclorid
346 Ethambutol, viên nén
347 Ethambutol và isoniasid, viên nén
348 Ethanol
349 (Cồn) ethanol loãng
350 Ethanol 96 %
351 Ether mê
352 Ether thường
353 Ethinylestradiol
354 Ethinylestradiol, viên nén
355 Ethylcelulose
356 Eugenol
357 Famotidin
358 Famotidin, viên nén
359 Felodipin
360 Fenofibrat
361 Fenofibrat, nang
362 Fexofenadin hydroclorid
363 Fexofenadin, viên nén
364 Flucloxacilin natri
365 Flucloxacilin, nang
366 Fluconazol
367 Fluconazol, nang
368 Fluocinolon acetonid
369 Fluocinolon acetonid dihydrat
370 Fluocinolon, kem
371 Formaldehyd, dung dịch
372 Furosemid
373 Furosemid, viên nén
374 Gabapentin
375 Gabapentin, nang
376 Gabapentin, viên nén
377 Gelatin
378 Gelatin, vỏ nang cứng
379 Gentamicin sulfat
380 Gentamicin, thuốc nhỏ mắt
381 Gentamicin, thuốc tiêm
382 Glibenclamid
383 Glibenclamid, viên nén
384 Glibenclamid và metformin, viên nén
385 Gliclazid
386 Gliclazid, viên nén
387 Glimepirid
388 Glimepirid, viên nén
389 Glimepirid và metformin, viên nén
390 Glipizid
391 Glipizid, viên nén
392 Glipizid và metformin, viên nén
393 Glucosamin hydroclorid
394 Glucosamin sulfat kali clorid
395 Glucosamin sulfat natri clorid

396 Glucosamin, viên nén
397 Glucose khan
398 Glucose ngậm một phân tử nước
399 Glucose, thuốc tiêm
400 Glucose, thuốc tiêm truyền
401 Glutathion
402 Glycerin
403 Glycerol monostearat 40 - 55
404 Glyceryl trinitrat, dung dịch
405 Glyceryl trinitrat, viên nén
406 Griseofulvin
407 Griseofulvin, viên nén
408 Guaifenesin
409 Haloperidol
410 Haloperidol, viên nén
411 Halothan
412 Heptaminol hydroclorid
413 Heptaminol, viên nén
414 Histidin
415 Histidin hydroclorid monohydrat
416 Hydroclorothiazid
417 Hydroclorothiazid, viên nén
418 Hydrocortison acetat
419 Hydrocortison acetat, thuốc mỡ
420 Hydrocortison acetat, thuốc tiêm
421 Hydrocortison và neomycin, thuốc nhỏ mắt
422 Hydroxocobalamin acetat
423 Hydroxocobalamin clorid
424 Hydroxocobalamin sulfat
425 Hydroxocobalamin, thuốc tiêm
426 Hydroxyethylcelulose
427 Hydroxyethylmethylcelulose
428 Hydroxypropylcelulose
429 Hyoscin butylbromid
430 Hyoscin butylbromid, viên nén
431 Ibuprofen
432 Ibuprofen, viên nén
433 Imipenem
434 Imipenem và cilastatin, bột pha tiêm
435 Imipramin hydroclorid
436 Imipramin, viên nén
437 Indapamid
438 Indapamid, viên nén
439 Indinavir sulfat
440 Indinavir, nang
441 Indomethacin
442 Indomethacin, nang
443 Indomethacin, viên nén
444 Iod
445 Iod, dung dịch 1%
446 Irbesartan
447 Irbesartan, viên nén
448 Isoleucin
449 Isoniazid
450 Isoniazid, viên nén
451 Isosorbid dinitrat hỗn hợp
452 Isosorbid dinitrat, viên nén
453 Isosorbid mononitrat hỗn hợp
454 Isosorbid mononitrat, viên nén
455 Itraconazol
456 Itraconazol, nang
457 Kali bromid
458 Kali clorid
459 Kali clorid, dung dịch đậm đặc pha tiêm
460 Kali clorid, viên nén
461 Kali iodid
462 Kali permanganat
463 Kanamycin sulfat
464 Kanamycin, thuốc tiêm
465 Kaolin nặng
466 Kaolin nhẹ
467 Kaolin nhẹ thiên nhiên
468 Ketoconazol
469 Ketoconazol, kem
470 Ketoconazol, viên nén
471 Ketoconazol và neomycin, kem
472 Ketoprofen
473 Ketoprofen, nang
474 Kẽm oxyd
475 Kẽm oxyd, thuốc mỡ
476 Kẽm sulfat
477 Kẽm sulfat, thuốc nhỏ mắt
478 Lactose
479 Lamivudin
480 Lamivudin, dung dịch uống
481 Lamivudin, viên nén
482 Lamivudin và zidovudin, viên nén
483 Lanolin khan
484 Lansoprazol
485 Lansoprazol, nang tan trong ruột
486 Levamisol hydroclorid
487 Levodopa
488 Levodopa, viên nén
489 Levodopa và carbidopa, viên nén
490 Levofloxacin
491 Levofloxacin, viên nén
492 Levomepromazin maleat
493 Levomepromazin, viên nén
494 Levonorgestrel
495 Levonorgestrel, viên nén
496 Levothyroxin natri
497 Levothyrosin, viên nén

498 Lidocain hydroclorid
499 Lidocain, thuốc tiêm
500 Lincomycin hydroclorid
501 Lincomycin, nang
502 Lincomycin, thuốc tiêm
503 Loperamid hydroclorid
504 Loperamid, nang
505 Loperamid, viên nén
506 Lopinavir
507 Loratadin
508 Loratadin, viên nén
509 Losartan kali
510 Losartan kali, viên nén
511 Lovastatin
512 Lovastatin, viên nén
513 Lumefantrin
514 Lysin acetat
515 (Các) macrogol
516 Magnesi carbonat nặng
517 Magnesi carbonat nhẹ
518 Magnesi clorid
519 Magnesi hydroxyd
520 Magnesi - Nhôm hydroxyd, viên nén
521 Magnesi lactat dihydrat
522 Magnesi - B6, viên nén
523 Magnesi oxyd nặng
524 Magnesi oxyd nhẹ
525 Magnesi stearat
526 Magnesi sulfat
527 Magnesi trisilicat
528 Mangiferin
529 Manitol
530 Mebendazol
531 Mebendazol, viên nén
532 Mefloquin hydroclorid
533 Mefloquin, viên nén
534 Meloxicam
535 Meloxicam, viên nén
536 Menthol racemic
537 Menthol tả tuyền
538 Meprobamat
539 Mercurocrom
540 Metformin hydroclorid
541 Metformin, viên nén
542 Methadon hydroclorid
543 Methadon hydroclorid, dung dịch đậm đặc
544 DL-Methionin
545 Methionin, viên nén
546 Methyl parahydroxybenzoat
547 Methyl salicylat
548 Methylcelulose
549 Methyldopa
550 Methyldopa, viên nén
551 Methylprednisolon
552 Methylprednisolon, viên nén
553 Methylprednisolon acetat
554 Methylprednisolon acetat, thuốc tiêm
555 Metoclopramid
556 Metoclopramid hydroclorid
557 Metoclopramid, thuốc tiêm
558 Metoclopramid, viên nén
559 Metronidazol
560 Metronidazol, thuốc tiêm truyền
561 Metronidazol, viên nén
562 Metronidazol và nystatin, viên nén
563 Metronidazol và spiramicin, viên nén
564 Miconazol
565 Morphin hydroclorid
566 Morphin hydroclorid, thuốc tiêm
567 Naloxon hydroclorid
568 Naphazolin nitrat
569 Natri benzoat
570 Natri bromid
571 Natri calci edetat
572 Natri camphosulfonat
573 Natri citrat
574 Natri clorid
575 Natri clorid, thuốc nhỏ mắt 0,9 %
576 Natri clorid, thuốc tiêm
577 Natri clorid đẳng trương, thuốc tiêm truyền
578 Natri hydrocarbonat
579 Natri hydrocarbonat, thuốc bột
580 Natri hydrocarbonat, thuốc tiêm
581 Natri salicylat
582 Natri sulfacetamid
583 Natri sulfat
584 Natri sulfat khan
585 Natri thiosulfat
586 Natri thiosulfat, viên nén
587 Neomycin sulfat
588 Neomycin, thuốc nhỏ mắt
589 Nevirapin khan
590 Nevirapin, viên nén
591 Nhôm hydroxyd khô
592 Nhôm phosphat khô
593 Niclosamid khan
594 Niclosamid monohydrat
595 Niclosamid, viên nén
596 Nicotinamid
597 Nicotinamid, viên nén
598 Nifedipin
599 Nifedipin, viên nén

600 Nifuroxazid
601 Nikethamid
602 Nikethamid, thuốc giọt
603 Nitrazepam
604 Nitrofurantoin
605 Nitrofurantoin, viên nén
606 Norfloxacin
607 Norfloxacin, viên nén
608 Nước cất
609 Nước để pha thuốc tiêm
610 Nước tinh khiết
611 Nước vô khuẩn để tiêm
612 Nước oxy già đậm đặc
613 Nước oxy già loãng 3 %
614 Nước oxy già loãng 10 %
615 Nystatin
616 Nystatin, thuốc mỡ
617 Nystatin, viên đặt
618 Nystatin, viên nén
619 Ofloxacin
620 Ofloxacin, nang
621 Ofloxacin, thuốc nhỏ mắt
622 Ofloxacin, viên nén
623 Omeprazol
624 Omeprazol, nang tan trong ruột
625 Oresol
626 Oseltamivir phosphat
627 Oseltamivir, nang
628 Ouabain
629 Oxacilin natri monohydrat
630 Oxygen
631 Oxymetazolin hydroclorid
632 Oxymetazolin, thuốc nhỏ mũi
633 Oxytetracyclin dihydrat
634 Oxytetracyclin hydroclorid
635 Oxytetracyclin, nang
636 Pantoprazol natri sesquihydrat
637 Pantoprazol, viên nén bao tan trong ruột
638 Papaverin hydroclorid
639 Papaverin hydroclorid, viên nén
640 Paracetamol
641 Paracetamol, nang
642 Paracetamol, thuốc tiêm truyền
643 Paracetamol, viên đặt
644 Paracetamol, viên nén
645 Paracetamol, viên sủi
646 Paracetamol và cafein, viên nén
647 Paracetamol và clorpheniramin, viên nén
648 Paracetamol và codein, viên nén
649 Paracetamol và ibuprofen, viên nén
650 Pefloxacin mesilat
651 Pefloxacin mesylat, viên nén
652 Penicilamin
653 Pepsin
654 Perindopril *tert*-butylamin
655 Perindopril *tert*-butylamin, viên nén
656 Pethidin hydroclorid
657 Phenobarbital
658 Phenobarbital, viên nén
659 Phenol
660 Phenoxymethylpenicilin
661 Penicilin V, viên nén
662 Phenoxymethylpenicilin kali
663 Penicilin V kali, viên nén
664 Phenylpropanolamin hydroclorid
665 Phenytoin
666 Phenytoin, viên nén
667 Phthalylsulfathiazol
668 Phthalylsulfathiazol, viên nén
669 Phytomenadion
670 Phytomenadion, viên nén
671 Pilocarpin nitrat
672 Piperacilin natri
673 Piperazin adipat
674 Piperazin citrat
675 Piperazin hydrat
676 Piperazin phosphat
677 Piperazin phosphat, viên nén
678 Piracetam
679 Piracetam, nang
680 Piracetam, thuốc tiêm
681 Piroxicam
682 Piroxicam, nang
683 Piroxicam, viên nén
684 Polymyxin B sulfat
685 Polysorbat 20
686 Polysorbat 60
687 Polysorbat 80
688 Povidon
689 Povidon iod
690 Povidon iod, dung dịch
691 Praziquantel
692 Praziquantel, viên nén
693 Prednisolon
694 Prednisolon, viên nén
695 Prednison
696 Primaquin diphosphat
697 Primaquin diphosphat, viên nén
698 Procain hydroclorid
699 Procain hydroclorid, thuốc tiêm
700 Procainamid hydroclorid
701 Progesteron

702 Progesteron, nang mềm
703 Progesteron, thuốc tiêm
704 Promethazin hydroclorid
705 Promethazin hydroclorid, kem
706 Promethazin hydroclorid, sirô
707 Promethazin hydroclorid, viên nén
708 Propranolol hydroclorid
709 Propranolol, viên nén
710 Propyl parahydroxybenzoat
711 Propylen glycol
712 Propylthiouracil
713 Propylthiouracil, viên nén
714 Pyrantel pamoat
715 Pyrantel pamoat, viên nén
716 Pyrazinamid
717 Pyrazinamid, viên nén
718 Pyridoxin hydroclorid
719 Pyridoxin hydroclorid, thuốc tiêm
720 Pyridoxin hydroclorid, viên nén
721 Pyrimethamin
722 Quinapril hydroclorid
723 Quinin bisulfat
724 Quinin dihydroclorid
725 Quinin dihydroclorid, thuốc tiêm
726 Quinin hydroclorid
727 Quinin sulfat
728 Quinin sulfat, viên nén
729 Ramipril
730 Ramipril, viên nén
731 Ranitidin hydroclorid
732 Ranitidin, viên nén
733 Retinol (vitamin A) tổng hợp đậm đặc dạng bột
734 Retinol (vitamin A) tổng hợp đậm đặc dạng dầu
735 Vitamin A, nang mềm
736 Vitamin A và D, nang mềm
737 Riboflavin
738 Riboflavin, viên nén
739 Riboflavin natri phosphat
740 Rifampicin
741 Rifampicin, nang
742 Rifampicin, viên nén
743 Rifampicin và isoniasid, nang
744 Rifampicin, isoniazid và pyrazinamid, viên nén
745 Ritonavir
746 Rotundin
747 Rotundin, viên nén
748 Roxithromycin
749 Roxithromycin, bột pha hỗn dịch
750 Roxithromycin, viên nén
751 Rutin
752 Rutin, viên nén
753 Rutin và acid ascorbic, viên nén
754 Salbutamol
755 Salbutamol sulfat
756 Salbutamol, viên nén
757 Sắt fumarat
758 Sắt fumarat và acid folic, viên nén
759 Sắt oxyd
760 Sắt (II) sulfat
761 Sắt (II) sulfat khô
762 Sắt (II) sulfat, viên nén
763 Simvastatin
764 Simvastatin, viên nén
765 Sorbitol
766 Sorbitol, thuốc bột
767 Spartein sulfat
768 Spartein sulfat, thuốc tiêm
769 Spectinomycin hydroclorid
770 Spiramycin
771 Spiramycin, viên nén
772 Stavudin
773 Stavudin, viên nén
774 Stearyl alcol
775 Streptomycin sulfat
776 Streptomycin, bột pha tiêm
777 Strychnin sulfat
778 Sucralfat
779 Sulbactam natri
780 Sulfadiazin
781 Sulfadimidin
782 Sulfadoxin
783 Sulfadoxin và pyrimethamin, viên nén
784 Sulfaguanidin
785 Sulfaguanidin, viên nén
786 Sulfamethoxazol
787 Sulfamethoxazol, viên nén
788 Sulfamethoxypyridazin
789 Sulfasalazin
790 Sulfathiazol
791 Sulpirid
792 Sulpirid, nang
793 Sultamicilin
794 Sultamicilin tosilat dihydrat
795 Tamoxifen citrat
796 Tartrazin
797 Telmisartan
798 Telmisartan, viên nén
799 Tenoxicam
800 Tenoxicam, viên nén
801 Terbutalin sulfat
802 Terfenadin
803 Terfenadin, viên nén

804 Terpin hydrat
805 Tetracain hydroclorid
806 Tetracyclin hydroclorid
807 Tetracyclin hydroclorid, nang
808 Tetracyclin hydroclorid, thuốc mỡ tra mắt
809 Tetracyclin hydroclorid, viên nén
810 Than hoạt tính
811 Theophylin
812 Theophylin, viên nén
813 Thiamin hydroclorid
814 Thiamin hydroclorid, thuốc tiêm
815 Thiamin nitrat
816 Thiamin, viên nén
817 Vitamin B1, B6 và B12, viên nén
818 Thiamphenicol
819 Thiopental natri
820 Ticarcilin natri
821 Timolol maleat
822 Timolol, viên nén
823 Tinh bột biến tính natri glycolat typ A
824 Tinh bột biến tính natri glycolat typ B
825 Tinh bột biến tính natri glycolat typ C
826 Tinh bột gạo
827 Tinh bột khoai tây
828 Tinh bột lúa mì
829 Tinh bột ngô
830 Tinh bột sắn
831 Tinh bột thủy phân
832 Tinidazol
833 Tinidazol, viên nén
834 Titan dioxyd
835 Tobramycin
836 Tobramycin, thuốc nhỏ mắt
837 Tobramycin, thuốc tiêm
838 all-*rac*-Alpha tocopherol
839 all-*rac*-Alpha tocopheryl acetat
840 Nang mềm Vitamin E
841 Tolbutamid
842 Tolbutamid, viên nén
843 Tramadol hydroclorid
844 Triamcinolon acetonid
845 Triamcinolon acetonid, kem
846 Triglycerid mạch trung bình
847 Trihexyphenidyl hydroclorid
848 Trihexyphenidyl, viên nén
849 Trimetazidin hydroclorid
850 Trimetazidin, viên nén
851 Trimethoprim
852 Cotrimoxazol, viên nén
853 Valproat natri
854 Valproat natri, viên nén
855 Vancomycin hydroclorid
856 Vancomycin, bột pha tiêm
857 Vanilin
858 Vaselin
859 Verapamil hydroclorid
860 Vinblastin sulfat
861 Vinblastin sulfat, bột pha tiêm
862 Vincristin sulfat
863 Vincristin sulfat, bột pha tiêm
864 Vinpocetin
865 Vinpocetin, viên nén
866 Xylometazolin hydroclorid
867 Xylometazolin, thuốc nhỏ mũi
868 Zidovudin
869 Zidovudin, dung dịch uống
870 Zidovudin, viên nén

II. Huyết thanh, sinh phẩm và vắc xin

1 Huyết thanh miễn dịch dùng cho người
2 Globulin miễn dịch người
3 Huyết thanh kháng bạch hầu
4 Huyết thanh kháng dại
5 Huyết thanh kháng nọc rắn
6 Huyết thanh kháng uốn ván
7 Huyết thanh miễn dịch viêm gan B
8 Interferon alpha 2
9 Tuberculin PPD
10 (Các) Vắc xin dùng cho người
11 Vắc xin bạch hầu hấp phụ
12 Vắc xin bạch hầu, uốn ván và ho gà hấp phụ (DTwP)
13 Vắc xin bạch hầu, uốn ván hấp phụ dùng cho người lớn và vị thành niên
14 Vắc xin phối hợp bạch hầu, uốn ván, ho gà vô bào (DTaP) hấp phụ
15 Vắc xin bạch hầu, uốn ván, ho gà, viêm gan B và Hib (DTwP – HeB – Hib)
16 Vắc xin uốn ván hấp phụ
17 Vắc xin bại liệt bất hoạt (IPV)
18 Vắc xin bại liệt uống
19 Vắc xin BCG
20 Vắc xin cúm bất hoạt
21 Vắc xin dại tế bào dùng cho người
22 Vắc xin *Haemophilus influenza* typ b cộng hợp
23 Vắc xin não mô cầu polysaccharid cộng hợp
24 Vắc xin phế cầu
25 Vắc xin phế cầu cộng hợp hấp phụ
26 Vắc xin phòng papillomavirus ở người (tái tổ hợp)
27 Vắc xin quai bị
28 Vắc xin rota sống giảm độc lực (uống)
29 Vắc xin rubella
30 Vắc xin sởi

31 Vắc xin sởi, quai bị và rubella (vắc xin MMR)
32 Vắc xin tả uống bất hoạt
33 Vắc xin thương hàn uống
34 Vắc xin thương hàn Vi polysaccharid
35 Vắc xin thủy đậu
36 Vắc xin viêm gan A bất hoạt, hấp phụ
37 Vắc xin viêm gan A bất hoạt, virosom
38 Vắc xin viêm gan A sống giảm độc lực
39 Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp
40 Vắc xin phối hợp viêm gan A bất hoạt, hấp phụ và vắc xin viêm gan B tái tổ hợp, hấp phụ
41 Vắc xin viêm não Nhật Bản

III. Dược liệu

1 Actiso (Lá)
2 Ba kích (Rễ)
3 Bá tử nhân
4 Bạc hà
5 Bách bệnh (Rễ)
6 Bách bộ (Rễ)
7 Bách hợp (Thân hành)
8 Bạch cập (Thân rễ)
9 Bạch chỉ (Rễ)
10 Bạch đậu khấu (Quả)
11 Bạch đồng nữ (Cành mang lá)
12 Bạch giới tử
13 Bạch hoa xà thiệt thảo
14 Bạch tật lê (Quả)
15 Bạch thược (Rễ)
16 Bạch truật (Thân rễ)
17 Bán biên liên
18 Bán chi liên
19 Bán hạ (Thân rễ)
20 Bèo tấm
21 Bìm bìm biếc (Hạt)
22 Bình vôi
23 Bồ bồ
24 Bồ công anh
25 Bồ kết (Gai)
26 Bồ kết (Quả)
27 Bổ cốt chỉ (Quả)
28 Bối mẫu (Thân hành)
29 Cà độc dược (Hoa)
30 Cà độc dược (Lá)
31 Cà gai leo
32 Cá ngựa
33 Cải củ (Hạt)
34 Cam thảo (Rễ và Thân rễ)
35 Cam thảo nam
36 Cau (Hạt)
37 Cau (Vỏ quả)
38 Cánh kiến trắng
39 Cát cánh (Rễ)
40 Cát sâm (Rễ)
41 Cần tây (Quả)
42 Cần tây (Toàn cây)
43 Câu đằng
44 Câu kỷ tử
45 Cẩu tích (Thân rễ)
46 Chè dây (Lá)
47 Chè đắng (Lá)
48 Chè vằng (Lá)
49 Chỉ thực
50 Chỉ xác
51 Chiêu Liêu (Vỏ thân)
52 Cỏ cứt lợn
53 Cỏ mần trầu
54 Cỏ ngọt (Lá)
55 Cỏ nhọ nồi
56 Cỏ tranh (Thân rễ)
57 Cỏ xước (Rễ)
58 Cóc mẵn
59 Cốc tinh thảo
60 Cối xay
61 Côn bố
62 Cốt khí (Rễ)
63 Cốt toái bổ (Thân rễ)
64 Cơm cháy (Hoa)
65 Cơm cháy (Lá)
66 Củ chóc (Thân rễ)
67 Củ mài (Củ)
68 Củ súng
69 Cúc gai (Quả)
70 Cúc hoa vàng (Cụm hoa)
71 Dạ cẩm
72 Dành dành (Quả)
73 Dâm dương hoắc
74 Dâu (Cành)
75 Dâu (Lá)
76 Dâu (Quả)
77 Dâu (Vỏ rễ)
78 Dây đau xương (Thân)
79 Dây thìa canh
80 Diên hồ sách (rễ củ)
81 Diếp cá
82 Diệp hạ châu
83 Diệp hạ châu đắng
84 Dừa cạn (Lá)
85 Dừa cạn (Rễ)
86 Đại (Hoa)
87 Đại hoàng (Thân rễ)
88 Đại hồi (Quả)
89 Đại phù bình
90 Đại táo (Quả)
91 Đạm trúc diệp
92 Đan sâm (Rễ và Thân rễ)

93 Đảng sâm (Rễ)
94 Đảng sâm Việt Nam (Rễ)
95 Đảng sâm Việt Nam chế
96 Đào (Hạt)
97 Đăng tâm thảo
98 Đậu đen (Hạt)
99 Đậu ván trắng (Hạt)
100 Đậu xanh (Hạt)
101 Địa cốt bì
102 Địa du (Rễ)
103 Địa hoàng (Rễ)
104 Địa liền (Thân rễ)
105 Địa long
106 Đinh hương (Nụ hoa)
107 Đinh lăng (Rễ)
108 Đỗ trọng (Vỏ thân)
109 Độc hoạt (Rễ)
110 Đơn kim
111 Đơn lá đỏ (Lá)
112 Đương quy (Rễ)
113 Đương quy đi thực (Rễ)
114 Gai (Rễ)
115 Gấc (Áo hạt)
116 Gấc (hạt)
117 Giảo cổ lam
118 Gừng (Thân rễ)
119 Hà thủ ô đỏ (Rễ)
120 Hà thủ ô trắng (Rễ)
121 Hạ khô thảo (Cụm quả)
122 Hậu phác (Vỏ)
123 Hoàng bá (Vỏ thân)
124 Hoàng cầm (Rễ)
125 Hoàng đằng (Thân và Rễ)
126 Hoàng kỳ (Rễ)
127 Hoàng liên (Thân rễ)
128 Hoàng nàn (Vỏ thân, vỏ cành)
129 Hoàng tinh (Thân rễ)
130 Hoạt thạch
131 Hoắc hương
132 Hoè (Nụ hoa)
133 Hồ tiêu (Quả)
134 Hồng hoa (Hoa)
135 Húng chanh (Lá)
136 Huyền sâm (Rễ)
137 Huyết giác (Lõi gỗ)
138 Hương gia bì (Vỏ rễ)
139 Hương nhu tía
140 Hương nhu trắng
141 Hương phụ (Thân rễ)
142 Hy thiêm
143 Ích mẫu
144 Ích trí (Quả)
145 Ké đầu ngựa (Quả)
146 Kê huyết đằng (Thân)
147 Kê nội kim
148 Kha tử (Quả)
149 Khiếm thực (Hạt)
150 Khoản đông hoa
151 Khổ hạnh nhân
152 Khổ sâm (Lá và Cành)
153 Khôi (Lá)
154 Khương hoạt (Thân rễ và Rễ)
155 Kim anh (Quả)
156 Kim ngân (Cuộng)
157 Kim ngân (Hoa)
158 Kim tiền thảo
159 Kinh giới
160 Lá hen
161 Lá lốt
162 Lá móng (Lá)
163 Lạc tiên
164 Liên kiều (Quả)
165 Linh chi
166 Long đởm (Rễ và Thân rễ)
167 Long nha thảo
168 Long nhãn
169 Lô hội (Nhựa)
170 Lộc giác
171 Lộc giác giao
172 Lộc giác sương
173 Lộc nhung
174 Lức (Lá)
175 Lức (Rễ)
176 Ma hoàng
177 Mã đề (Hạt)
178 Mã đề (Lá)
179 Mã tiền (Hạt)
180 Mạch môn (Rễ)
181 Mạch nha
182 Mai mực
183 Mạn kinh tử
184 Măng cụt (Vỏ quả)
185 Mâm xôi (Quả)
186 Mật ong
187 Mẫu đơn bì (Vỏ rễ)
188 Mẫu lệ
189 Miết giáp
190 Mò hoa trắng
191 Mỏ quạ (Lá)
192 Mộc hoa trắng
193 Mộc hương (Rễ)
194 Mộc qua (Quả)
195 Mộc tặc
196 Một dược (Gôm nhựa)
197 Mơ muối
198 Muồng trâu (Lá)

199 Mướp đắng (Quả)
200 Náng hoa trắng (Lá)
201 Nần nghệ (Thân rễ)
202 Nga truật (Thân rễ)
203 Ngải cứu
204 Ngành ngạnh (Lá)
205 Nghệ (Thân rễ)
206 Ngọc trúc (Thân rễ)
207 Ngoi (Lá)
208 Ngô công
209 Ngô thù du (Quả)
210 Ngũ bội tử
211 Ngũ gia bì chân chim (Vỏ thân, vỏ cành)
212 Ngũ gia bì gai (Vỏ rễ, vỏ thân)
213 Ngũ gia bì hương (Vỏ rễ, vỏ thân)
214 Ngũ vị tử
215 Ngưu bàng (quả)
216 Ngưu tất (Rễ)
217 Nha đảm tử
218 Nhàu (Quả)
219 Nhàu (Rễ)
220 Nhân sâm (Thân rễ và Rễ)
221 Nhân trần
222 Nhân trần tía
223 Nhũ hương (Gôm nhựa)
224 Nhục đậu khấu (Hạt)
225 Nhục thung dung (Thân)
226 Núc nác (Vỏ thân)
227 Ô đầu (Rễ củ)
228 Ô dược (Rễ)
229 Ổi (Lá)
230 Phòng kỷ (Rễ)
231 Phòng phong (Rễ)
232 Phụ tử
233 Phục linh
234 Qua lâu (Hạt)
235 Qua lâu (Quả)
236 Quế (Cành)
237 Quế (Vỏ thân, vỏ cành)
238 Qui giáp và qui bản
239 Rau đắng đất
240 Rau má
241 Rau sam
242 Râu mèo
243 Râu ngô
244 Rẻ quạt (Thân rễ)
245 Riềng (Thân rễ)
246 Rong mơ
247 Sa nhân (Quả)
248 Sa sâm (Rễ)
249 Sài đất
250 Sài hồ (Rễ)
251 Sáp ong trắng
252 Sáp ong vàng
253 Sắn dây (Rễ củ)
254 Sâm bố chính (Rễ)
255 Sâm cau (Thân rễ)
256 Sâm đại hành (Thân hành)
257 Sâm Việt Nam (Thân rễ và rễ)
258 Sen (Cây mầm)
259 Sen (Hạt)
260 Sen (Lá)
261 Sói rừng
262 Sơn thù (Quả)
263 Sơn tra (Quả)
264 Sử quân tử
265 Tam thất (Rễ củ)
266 Tang ký sinh
267 Táo (Hạt)
268 Tắc kè
269 Tầm gửi
270 Tầm vôi
271 Tần giao (Rễ)
272 Tất bát (Quả)
273 Tế tân (Rễ và Thân rễ)
274 Thạch cao
275 Thạch hộc (Thân)
276 Thanh cao
277 Thanh cao hoa vàng (Lá)
278 Thanh bì
279 Thảo quả (Quả)
280 Thảo quyết minh (Hạt)
281 Thăng ma (Thân rễ)
282 Thị đế
283 Thiên ma (Thân rễ)
284 Thiên môn đông (Rễ)
285 Thiên niên kiện (Thân rễ)
286 Thiên trúc hoàng
287 Thỏ ty tử
288 Thổ hoàng liên (Thân rễ)
289 Thổ phục linh (Thân rễ)
290 Thông thảo (Lõi thân)
291 Thục địa
292 Thuyền thoái
293 Thương lục (Rễ củ)
294 Thương truật (Thân rễ)
295 Tía tô (Lá)
296 Tía tô (Quả)
297 Tía tô (Thân)
298 Tiền hồ (Rễ)
299 Tiểu hồi (Quả)
300 Toàn yết
301 Tỏi (Căn Hành)
302 Tô mộc
303 Trạch tả (Thân rễ)
304 Trảm (Cành và Lá)

305 Trắc bách diệp
306 Trần bì
307 Tri mẫu (Thân rễ)
308 Trinh nữ hoàng cung (Lá)
309 Trư linh
310 Tục đoạn (Rễ)
311 Tử uyển (Rễ và Thân rễ)
312 Tỳ bà diệp
313 Tỳ giải (Thân rễ)
314 Uy linh tiên (Rễ và Thân rễ)
315 Vàng đắng (Thân)
316 Viễn chí (Rễ)
317 Vọng cách (Lá)
318 Vối (Lá)
319 Vối (Nụ hoa)
320 Vông nem (Lá)
321 Vừng đen (Hạt)
322 Xà sàng (Quả)
323 Xích đồng nam (Rễ)
324 Xích thược (Rễ)
325 Xuyên khung (Thân rễ)
326 Xuyên sơn giáp
327 Xuyên tâm liên
328 Xuyên tiêu (Quả)
329 Xương bồ
330 Ý dĩ (Hạt)

IV. Cao dược liệu, dầu, tinh dầu

1 Cao đặc actisô
2 Cao đặc diệp hạ châu đắng
3 Cao đặc đinh lăng
4 Cao đặc ích mẫu
5 Cao khô chè dây
6 Cao khô huyết giác
7 Cao khô lá bạch quả
8 Dầu gấc
9 Dầu mù u
10 Tinh dầu bạc hà
11 Tinh dầu bạch đàn
12 Tinh dầu gừng
13 Tinh dầu hồi
14 Tinh dầu húng chanh
15 Tinh dầu hương nhu trắng
16 Tinh dầu long não
17 Tinh dầu nghệ
18 Tinh dầu quế
19 Tinh dầu tràm

V. Thuốc cổ truyền

1 Bột bình vị
2 Cao bổ phổi
3 Cao lỏng hoắc hương chính khí
4 Cao hy thiêm

5 Cao ích mẫu
6 Cao lỏng tứ nghịch
7 Cao tang cúc ẩm
8 Độc hoạt ký sinh thang
9 Hoàn an thai
10 Hoàn bát trân
11 Hoàn bát vị
12 Hoàn bổ trung ích khí
13 Hoàn lục vị
14 Hoàn minh mục địa hoàng
15 Hoàn ngân kiều giải độc
16 Hoàn nhị trần
17 Hoàn ninh khôn
18 Hoàn phì nhi
19 Hoàn quy tỳ
20 Hoàn sâm nhung bổ thận
21 Hoàn thập toàn đại bổ
22 Hoàn thiên vương bổ tâm
23 Hoàn tiêu dao

DANH MỤC CÁC CHUYÊN LUẬN MỚI SO VỚI DĐVN IV

I. Nguyên liệu hóa dược

Abacavir sulfat
Acebutolol hydroclorid
Acenocoumarol
Acid aminocaproic
Acid methacrylic và ethyl acrylat đồng trùng hợp (1 : 1)
Acid methacrylic và ethyl acrylat đồng trùng hợp (1 : 1) (Dịch phân tán 30 %)
Acid methacrylic và methyl methacrylat đồng trùng hợp (1 : 1)
Acid methacrylic và methyl methacrylat đồng trùng hợp (1 : 2)
Acid tranexamic
Ambroxol hydroclorid
Amiodaron hydroclorid
Amodiaquin hydroclorid
Amoxicilin natri
Arginin
Arginin aspartat
Arginin hydroclorid
Atorvastatin calci trihydrat
Attapulgit
Bethamethason natri phosphat
Bisoprolol fumarat
Bupivacain hydroclorid
Calcitriol
Carbidopa
Carbomer
Carmelose calci
Carmelose natri
Cefalotin natri
Cefamadol nafat
Cefdinir
Cefepim hydroclorid monohydrat
Cefoperazon natri
Cefpodoxim proxetil
Ceftazidim pentahydrat
Celecoxib
Celulose acetat
Celulose vi tinh thể
Cilastatin natri
Clopidogrel hydrosulfat
Colchicin
Dầu parafin
Diclofenac diethylamin
Diltiazem hydroclorid
Dimenhydrinat
Efavirenz
Emetin hydroclorid
Esomeprazol magnesi trihydrat
Ethylcelulose
Felodipin
Fexofenadin hydroclorid
Gabapentin
Glimepirid
Glipizid
Glutathion
Heptaminol hydroclorid
Histidin
Histidin hydroclorid monohydrat
Imipenem
Imipramin hydroclorid
Indapamid
Indinavir sulfat
Irbesartan
Isoleucin
Isosorbid dinitrat hỗn hợp
Isosorbid mononitrat hỗn hợp
Itraconazol
Kanamycin sulfat
Lansoprazol
Levamisol hydroclorid
Levodopa
Levofloxacin
Lopinavir
Loratadin
Losartan kali
Lovastatin
Lumefantrin
Lycin acetat
Magnesi lactat dihydrat
Methadon hydroclorid
Methylcelulose
Metoclopramid hydroclorid
Naloxon hydroclorid
Nevirapin khan
Niclosamid khan
Nifuroxazid
Nitrazepam
Oseltamivir phosphat
Ouabain

Oxacilin natri monohydrat
Oxytetracyclin hydroclorid
Pantoprazol natri sesquihydrat
Pefloxacin mesilat
Penicilamin
Perindopril *tert*-butylamin
Piperacilin natri
Polymyxin B sulfat
Propylen glycol
Quinapril hydroclorid
Ramipril
Ritonavir
Salbutamol sulfat
Simvastatin
Stavudin
Sucralfat
Sulbactam natri
Sulfasalazin
Sultamicilin
Sultamicilin tosilat dihydrat
Tamoxifen citrat
Telmisartan
Terbutalin sulfat
Thiamphenicol
Ticarcilin natri
Tinh bột biến tính natri glycolat typ A
Tinh bột biến tính natri glycolat typ B
Tinh bột biến tính natri glycolat typ C
Tinh bột thủy phân
Tramadol hydroclorid
Triamcinolon acetonid
Triglycerid mạch trung bình
Trimetazidin hydroclorid
Valproat natri
Verapamil hydroclorid
Vinpocetin

II. Thành phẩm hóa dược

Bột pha hỗn dịch amoxicilin
Bột pha hỗn dịch amoxicilin và acid clavulanic
Bột pha hỗn dịch cefaclor
Bột pha hỗn dịch cefdinir
Bột pha hỗn dịch cefixim
Bột pha hỗn dịch cefpodoxim
Bột pha hỗn dịch cefuroxim
Bột pha tiêm amoxicilin và acid clavulanic
Bột pha tiêm ampicilin và sulbactam
Bột pha tiêm cefoperazon
Bột pha tiêm cefoperazon và sulbactam
Bột pha tiêm ceftazidim
Bột pha tiêm cefuroxim
Bột pha tiêm imipenem và cilastatin
Bột pha tiêm vancomycin
Dung dịch acid boric 3 %
Dung dịch iod 1 %
Dung dịch methadon hydroclorid đậm đặc
Dung dịch thuốc diphenhydramin
Dung dịch uống lamivudin
Dung dịch uống zidovudin
Kem cloramphenicol và dexamethason natri phosphat
Kem promethazin hydroclorid
Kem triamcinolon acetonid
Nang acid tranexamic
Nang ambroxol hydroclorid
Nang amoxicilin và cloxacilin
Nang arginin
Nang cefdinir
Nang cefixim
Nang cefpodoxim
Nang clofazimin
Nang efavirenz
Nang fenofibrat
Nang flucloxacilin
Nang gabapentin
Nang indinavir
Nang itraconazol
Nang mềm calcitriol
Nang oseltamivir
Nang oxytetracyclin
Nang tan trong ruột esomeprazol
Nang tan trong ruột lansoprazol
Sirô alimemazin
Sirô promethazin hydroclorid
Thuốc nhỏ mắt betamethason
Thuốc nhỏ mắt cloramphenicol và dexamethason natri phosphat
Thuốc nhỏ mắt tobramycin
Thuốc nhỏ tai cloramphenicol
Thuốc tiêm amikacin
Thuốc tiêm diazepam
Thuốc tiêm dimercaprol
Thuốc tiêm kanamycin
Thuốc tiêm metoclopramid
Thuốc tiêm piracetam
Thuốc tiêm tobramycin
Thuốc tiêm truyền paracetamol
Viên nén acebutolol
Viên nén acenocoumarol

Viên nén acid tranexamic
Viên nén ambroxol hydroclorid
Viên nén amiodaron
Viên nén amitryptilin
Viên nén amlodipin
Viên nén amodiaquin hydroclorid
Viên nén artemether và lumefantrin
Viên nén aspirin và cafein
Viên nén atovastatin
Viên nén bao tan trong ruột acid acetylsalicylic
Viên nén bao tan trong ruột esomeprazol
Viên nén bao tan trong ruột pantoprazol
Viên nén cefpodoxim proxetil
Viên nén clopidogrel
Viên nén codein phosphat
Viên nén colchicin
Viên nén colecalciferol
Viên nén cortison
Viên nén dapson
Viên nén diltiazem
Viên nén dimenhydrinat
Viên nén diphenhydramin
Viên nén ergocalciferol
Viên nén ethinylestradiol
Viên nén fexofenadin
Viên nén gabapentin
Viên nén glibenclamid
Viên nén glibenclamid và metformin
Viên nén glimepirid
Viên nén glimepirid và metformin
Viên nén glipizid
Viên nén glipizid và metformin
Viên nén glycerin trinitrat
Viên nén heptaminol
Viên nén hyoscin butylbromid
Viên nén imipramin
Viên nén indapamid
Viên nén irbesartan
Viên nén isosorbid dinitrat
Viên nén isosorbid mononitrat
Viên nén lamivudin và zidovudin
Viên nén levodopa
Viên nén levodopa và carbidopa
Viên nén levofloxacin
Viên nén loratadin
Viên nén losartan kali
Viên nén lovastatin
Viên nén metoclopramid
Viên nén metronidazol và spiramicin

Viên nén nevirapin
Viên nén nitrofurantoin
Viên nén paracetamol và ibuprofen
Viên nén pefloxacin mesylat
Viên nén perindopril *tert*-butylamin
Viên nén piperazin phosphat
Viên nén ramipril
Viên nén rifampicin, isoniazid và pyrazinamid
Viên nén simvastatin
Viên nén stavudin
Viên nén sủi calci gluconat
Viên nén telmisartan
Viên nén terfenadin
Viên nén timolol
Viên nén trimetazidin
Viên nén valproat natri
Viên nén vinpocetin
Viên nén zidovudin
Viên ngậm amphotericin
Vỏ nang cứng gelatin

III. Huyết thanh, sinh phẩm và vắc xin

Huyết thanh miễn dịch viêm gan B
Vắc xin bạch hầu, uốn ván, ho gà, viêm gan B và Hib (DTwP – HeB – Hib)
Vắc xin cúm bất hoạt
Vắc xin *Haemophilus influenzatyp b* cộng hợp
Vắc xin não mô cầu polysaccharid cộng hợp
Vắc xin phế cầu
Vắc xin phế cầu cộng hợp hấp phụ
Vắc xin phòng papillomavirus ở người (tái tổ hợp)
Vắc xin quai bị
Vắc xin rota sống giảm độc lực (uống)
Vắc xin rubella
Vắc xin thủy đậu
Vắc xin viêm gan A bất hoạt, hấp phụ
Vắc xin viêm gan A bất hoạt, virosom
Vắc xin viêm gan A sống giảm độc lực
Vắc xin phối hợp viêm gan A bất hoạt, hấp phụ và vắc xin viêm gan B tái tổ hợp, hấp phụ
Vắc xin phối hợp bạch hầu, uốn ván, ho gà vô bào (DTaP) hấp phụ
Vắc xin sởi, quai bị, rubella (vắc xin MMR)

IV. Dược liệu

Bách bệnh (Rễ)
Bạch đồng nữ (Cành mang lá)
Bán biên liên
Bán chi liên
Bèo tấm

Bồ kết (Gai)
Bồ kết (Quả)
Cà gai leo
Cần tây (Quả)
Cần tây (Toàn cây)
Chè đắng (Lá)
Cỏ cứt lợn
Cỏ mần trầu
Côn bố
Cơm cháy (Hoa)
Cúc gai (Quả)
Dây thìa canh
Đơn kim
Giảo cổ lam
Khôi (Lá)
Lá móng (Lá)
Linh chi
Long nha thảo
Lộc giác
Lộc giác giao
Lộc giác sương
Mò quạ (Lá)
Mướp đắng (Quả)
Náng hoa trắng (Lá)
Nần nghệ (Thân rễ)
Ngành ngạnh (Lá)
Ngoi (Lá)
Ngũ gia bì hương (Vỏ rễ, vỏ thân)
Ổi (Lá)
Rau đắng đất
Râu ngô
Sói rừng
Sử quân tử
Thanh bì
Trinh nữ hoàng cung (Lá)
Trư linh
Vối (Lá)
Vối (Nụ hoa)
Vọng cách (Lá)
Vừng đen (Hạt)
Xích đồng nam (Rễ)
Xuyên tâm liên

V. Cao dược liệu, dầu, tinh dầu

Cao đặc diệp hạ châu đắng
Cao đặc đinh lăng
Cao đặc ích mẫu
Cao khô chè dây
Cao khô huyết giác
Cao khô lá bạch quả
Dầu gấc
Tinh dầu Gừng
Tinh dầu Húng chanh
Tinh dầu Nghệ

VI. Các phương pháp kiểm nghiệm thuốc và chuyên mục

PHỤ LỤC 1

1.25 Dung dịch rửa vết thương

1.26 Yêu cầu chung đối với các chế phẩm probiotic

1.27 Thuật ngữ dạng thuốc theo mô hình giải phóng dược chất

PHỤ LỤC 4

4.5 Phổ khối

4.6 Phổ khối - plasma cảm ứng (ICP- MS)

4.7 Phổ huỳnh quang tia X

4.8 Phổ Raman

PHỤ LỤC 6

6.12 Phân tích nhiệt

6.13 Xác định khối lượng riêng thô và khối lượng riêng gõ của bột

PHỤ LỤC 10

10.20 Xác định các chất bảo quản kháng khuẩn

10.21 Định lượng acid omega-3 trong dầu cá

10.22 Định lượng vitamin D

PHỤ LỤC 11

11.9 Phép thử độ đồng đều đơn vị liều

11.10 Phép thử độ giải phóng dược chất của thuốc dán thẩm qua da

PHỤ LỤC 12

12.21 Xác định hàm lượng aflatoxin B_1 trong dược liệu

12.22 Xác định acid aristolochic I trong dược liệu

12.23 Hướng dẫn thiết lập dấu vân tay hóa học của dược liệu bằng phương pháp sắc ký lỏng hoặc sắc ký khí

12.24 Lỗ khí và chỉ số lỗ khí

PHỤ LỤC 13

13.11 Định lượng hoạt tính vitamin B_{12} bằng phương pháp vi sinh vật

PHỤ LỤC 15

15.42 Xác định hàm lượng sacharid tổng số bằng phương pháp orcinol

15.43 Quy trình thử nghiệm công hiệu (in vivo) của vắc xin viêm gan B tái tổ hợp

15.44 Một số phương pháp miễn dịch sử dụng trong kiểm định vắc xin

15.45 Xác định BSA tồn dư trong vắc xin

15.46 Các kỹ thuật ELISA (Phương pháp miễn dịch gắn men, phương pháp ELISA).
Hướng dẫn xử trí các vấn đề thường gặp trong thử nghiệm ELISA

15.47 Kiểm tra mycoplasma trong vắc xin/sinh phẩm (phương pháp nuôi cấy hoặc dùng chỉ thị tế bào)

PHỤ LỤC 17

17.8 Đồ đựng máu và các chế phẩm máu

17.9.1 Các phụ gia cho chất dẻo

17.9.2 Nguyên liệu để sản xuất đồ đựng máu và chế phẩm máu

17.9.3 Polyethylen

17.9.4 Polyethylen terephthalat để sản xuất đồ đựng chế phẩm không phải là thuốc tiêm

17.9.5 Poly(ethylen-vinyl acetat) dùng sản xuất đồ đựng và dây truyền dịch dinh dưỡng

17.9.6 Polyolefin

17.9.7 Polypropylen dùng làm đồ đựng và nút cho thuốc tiêm truyền và thuốc nhỏ mắt

PHỤ LỤC19

Bảng liên hệ giữa phần trăm ethanol theo thể tích, phần trăm ethanol theo khối lượng, khối lượng riêng của hỗn hợp ethanol và nước

DANH MỤC CÁC CHUYÊN LUẬN CỦA DĐVN IV KHÔNG ĐƯA VÀO DĐVN V

Thành phẩm hóa dược

Viên nén artemisinin

Nang artemisinin

Viên nén artesunat

Vắc xin và Sinh phẩm

Biosubtyl

Vắc xin viêm gan B điều chế từ huyết tương người

Phương pháp kiểm nghiệm thuốc

Phụ lục 15.30 Xác định hiệu lực vắc xin dại theo phương pháp Habel

QUI ĐỊNH CHUNG

1. Tên chính của các chuyên luận là tên Việt Nam, sau tên Việt Nam là tên Latin và những tên Việt Nam thông dụng khác nếu có.
Đối với dược liệu: Có thể dùng tên qui ước của dược liệu hoặc dùng tên cây, con kèm theo bộ phận dùng làm thuốc để làm tên chuyên luận, những từ chỉ bộ phận dùng làm thuốc để trong dấu ngoặc đơn, ví dụ: (Lá), (Quả), (Thân rễ).... Tên qui ước của dược liệu là tên của vị thuốc đã được dùng trong y học cổ truyền, ví dụ: Phù bình, Bạch giới tử...
Mỗi chuyên luận của Dược điển Việt Nam V (chuyên luận riêng hay phụ lục) là một tiêu chuẩn về chất lượng thuốc hoặc phương pháp kiểm nghiệm thuốc của Việt Nam.
2. Nguyên tử lượng các nguyên tố trong Dược điển Việt Nam V là các giá trị đã được thừa nhận ghi trong Phụ lục 18. Bảng nguyên tử lượng các nguyên tố.
3. Các đơn vị đo lường dùng trong Dược điển Việt Nam V đều tuân theo Luật Đo lường ban hành ngày 11/11/2011 và Nghị định của Chính phủ số 86/2012/NĐ-CP ngày 19/10/2012 quy định chi tiết và hướng dẫn thi hành một số điều của Luật Đo lường.
4. Các đơn vị đo lường được viết tắt như sau:

Mét: m	Giờ: h
Decimét : dm	Phút: min
Centimét: cm	Giây: s
Milimét: mm	KilôPascan: kPa
Micrômét: µm	Pascan: Pa
Nanômét: nm	Pascan giây: Pa·s
Lít: l hoặc L	Ampe: A
Mililít: ml hoặc mL	Miliampe: mA
Microlít: µl hoặc µL	Vôn: V
Kilôgam: kg	Milivôn: mV
Gam: g	Mol: mol
Miligam: mg	Mol trên lít: mol/l, Mol/L, M
Centigam: cg	Becơren: Bq
Microgam: µg	Đơn vị quốc tế: IU hoặc đvqt
Nanôgam: ng	Độ Celsius: °C
	Phần trăm: %

5. Nếu không có chỉ dẫn khác, mọi nhiệt độ được ghi trong Dược điển Việt Nam V đều được biểu thị bằng độ bách phân Celsius, ký hiệu là "°C".
6. Nhiệt độ tiêu chuẩn được qui định là 20 °C, nhiệt độ bình thường của phòng thí nghiệm (nhiệt độ phòng) được qui định là 20 °C đến 30 °C. Nếu không có chỉ dẫn gì khác, tất cả thử nghiệm đối với thuốc phải thực hiện ở nhiệt độ phòng (20 °C đến 30 °C) và những nhận xét kết quả phải thực hiện ngay sau khi thao tác. Tuy nhiên khi đánh giá kết quả một thử nghiệm bị ảnh hưởng bởi nhiệt độ thì phải thực hiện ở điều kiện nhiệt độ tiêu chuẩn (20 °C).
Trong thử nghiệm "Mất khối lượng do làm khô", nếu chỉ qui định tiến hành ở một nhiệt độ nào đó, thì giới hạn cho phép về nhiệt độ được hiểu là: Nhiệt độ qui định ± 2 °C (ví dụ: 100 °C nghĩa là 100 °C ± 2 °C).
7. Nhiệt độ nước: Nước cách thủy là nước có nhiệt độ 98 °C đến 100 °C, trừ khi có chỉ dẫn khác; cụm từ "trong cách thủy" có nghĩa là dụng cụ ngâm trong nước đun sôi, "trên cách thủy" có nghĩa là dụng cụ chỉ tiếp xúc với hơi nước đun sôi.
Nước nóng: 70 °C đến 80 °C.
Nước ấm: 40 °C đến 50 °C.
Nước lạnh: 2 °C đến 10 °C.
Nước đá: 0 °C
8. Nhiệt độ nơi bảo quản:
Lạnh sâu: Dưới -10 °C.
Lạnh: 2 °C đến 10 °C.

Mát: 10 °C đến 20 °C.
Nhiệt độ phòng: 20 °C đến 30 °C (là nhiệt độ phổ biến ở nơi làm việc).
Nhiệt độ phòng có điều nhiệt: 20 °C đến 25 °C (là nhiệt độ được duy trì bằng máy điều hòa nhiệt độ).
Nóng: 35 °C đến 40 °C.
Rất nóng: Trên 40 °C.
9. Áp suất được biểu thị bằng số đơn vị kilôPascan (kPa).
1 kPa = 7,5006 Torr.
1 Torr là áp suất dưới cột thủy ngân 1 mm.
Nếu ghi "chân không" mà không có chỉ dẫn gì khác thì có nghĩa là áp suất không quá 2,0 kPa (15 mm thủy ngân).
10. Khái niệm "cân chính xác" là cân tới 0,1 mg, 0,01 mg hoặc 0,001 mg tùy theo độ nhạy của loại cân phân tích dùng để cân sao cho sai số của phép cân không quá 0,1 %.
Khối lượng cân được có độ chính xác phù hợp với độ lặp lại xác định. Độ lặp lại đó tương ứng với +5 hoặc -5 đơn vị sau chữ số có nghĩa cuối cùng đã cho; ví dụ: Lượng cân 0,25 g nghĩa là lượng cân đó nằm trong khoảng 0,245 g đến 0,255 g.
Khái niệm "cân" nghĩa là phép cân được thực hiện với sai số dưới 1 %.
Khái niệm "cân khoảng" là cân để lấy một lượng không quá ± 10 % lượng chỉ định trong chuyên luận.
Khái niệm "sấy đến khối lượng không đổi" và "nung đến khối lượng không đổi" nghĩa là hai lần cân liên tiếp không khác nhau quá 0,5 mg. Lần cân thứ hai tiến hành sau một thời gian sấy hoặc nung thêm (thường 1 h là thích hợp) tùy theo tính chất và lượng cân.
Khái niệm "đã cân trước" (đối với chén nung, bình, vại...) nghĩa là dụng cụ được xử lý đến khối lượng không đổi. Nếu trong chuyên luận có qui định phải cân một cắn hay một tủa (sấy khô, nung, đun bốc hơi) trong những dụng cụ thì có nghĩa là những dụng cụ này được sấy hoặc nung đến khối lượng không đổi.
Khái niệm "cắn không đáng kể" hay "cắn không thể cân được" là cắn không nặng quá 0,5 mg.
11. Khi đo thể tích, nếu chữ số sau dấu thập phân là 0 hoặc tận cùng bằng 0 thì thể tích đó phải đong, đo chính xác (ví dụ 10,0 ml hoặc 0,50 ml). Khái niệm "đong, đo chính xác" để lấy một thể tích dung dịch hay chất lỏng là phải đong đo bằng pipet chính xác, bình định mức hay buret chuẩn. Còn "đong, đo" được hiểu là dùng ống đong hoặc những phương tiện khác thích hợp để đo thể tích. Những thể tích cỡ microlít được đo bằng micropipet hay microsyringe (bơm chất lỏng siêu vi).
Để đếm giọt, dùng ống đếm giọt chuẩn, 20 giọt nước tinh khiết của ống này ở 20 °C có khối lượng từ 0,90 g đến 1,10 g.
12. "*Nước*" có nghĩa là nước tinh khiết. Nước tinh khiết được sử dụng trong tất cả các thử nghiệm thuốc nhưng không dùng với những chế phẩm tiêm.
13. Một dung dịch, nếu không ghi rõ dung môi sử dụng thì được hiểu là dung dịch trong nước tinh khiết hay nước cất.
14. Khái niệm "ngay" và " ngay lập tức" dùng trong thử nghiệm thuốc có nghĩa là thao tác này phải thực hiện trong vòng 30 s sau thao tác trước đó.
15. Thử định tính là phép thử cần thiết để nhận biết một dược chất hay những thành phần chính của thuốc dựa trên tính chất vật lý hay hóa học đặc trưng. Nhận biết một dược liệu hay thuốc từ dược liệu dựa trên mô tả, đặc điểm vi phẫu, bột và các phép thử vật lý hóa học đặc trưng.
Phổ hấp thụ hồng ngoại là phương pháp chuẩn xác để định tính, vì mỗi một chất chỉ cho một vùng "điểm chỉ" của phổ, không trùng lặp với phổ của những chất khác. Những đặc tính của phổ hồng ngoại có thể được dùng như là phép thử hàng đầu để định tính. Thường thì phép thử phổ hồng ngoại tự nó đã đủ tin cậy và không cần thêm phép thử nào khác. Tuy nhiên, khi một sản phẩm là một muối thì cần thiết thử thêm "ion đặc hiệu". Những phép thử định tính tiếp theo trong mỗi chuyên luận là để khẳng định lại về định tính của phổ hồng ngoại đã làm trước. Trong trường hợp cần thiết, cần tiến hành xác định thêm điểm chảy của thuốc; khi điểm chảy không có sự lặp lại đúng như nhiệt độ đã qui định thì có thể dùng một giá trị xấp xỉ, giới hạn sai số được qui định trong chuyên luận riêng.
16. Thử tinh khiết là tập hợp các phép thử nhằm phát hiện những tạp chất nhiễm vào thuốc. Để kiểm tra độ tinh khiết, phải thử xác định sự có mặt các tạp chất, số lượng và giới hạn của chúng cũng như những yêu cầu khác tùy theo mỗi chuyên luận. Những tạp chất được coi là đối tượng phải thử là những chất thường được đưa vào trong quá trình sản xuất hoặc xuất hiện trong quá trình bảo quản và những tạp chất bất thường như những kim loại nặng, arsen...Dược điển chỉ quy định kiểm tra những tạp chất thường gặp. Điều này có nghĩa là Dược điển không chấp nhận những tạp chất khác có trong thuốc mặc dù không được ghi trong Dược điển. Mỗi khi có sự thay thế chất này bằng chất khác hoặc cho thêm một chất mới trong thực hiện qui trình thì phải có thêm những phép thử tương ứng. Nồng độ của tạp chất được biểu thị bằng phần triệu của khối lượng, hoặc khi giới hạn vượt quá 500 phần triệu thì được biểu thị bằng phần trăm (%). Những giá trị này chỉ là khoảng giá trị phù hợp với những yêu cầu đã được xác định dựa trên sự thích hợp với những thử nghiệm đã cho.

17. Trong chuyên luận kháng sinh, tại mục định lượng có ghi đồng thời hai phương pháp là phương pháp vi sinh vật và phương pháp hóa học hay hóa lý; mỗi phương pháp đều có thể được sử dụng. Phương pháp định lượng vi sinh vật được coi như phương pháp được khuyến cáo áp dụng, nếu dùng phương pháp khác để định lượng thì phương pháp đó không được kém tin cậy hơn phương pháp vi sinh vật. Nếu kết quả của hai phương pháp quá chênh lệch thì lấy kết quả theo phương pháp vi sinh vật để kết luận (trừ khi có chỉ dẫn khác).

18. Phương pháp thử qui định trong Dược điển Việt Nam có thể được thay thế bằng những phương pháp khác có độ đúng và độ chính xác cao hơn. Tuy nhiên, khi có sự chênh lệch, nghi ngờ, thì chỉ kết quả thu được từ phương pháp ghi trong Dược điển là có giá trị để đưa ra kết luận cuối cùng.

19. Nếu trong chuyên luận có ghi việc xác định phải tiến hành so sánh với một chất chuẩn hay chất đối chiếu (ĐC) thì phải dùng các chất này theo qui định tại Phụ lục 2.5.

20. Khi thử nghiệm hay định lượng (trừ chỉ dẫn khác) nếu qui định mẫu thử phải so sánh với mẫu kiểm tra trắng thì phải chuẩn bị mẫu này như mẫu thử nhưng không cho chất cần thử hay cần định lượng và phải tiến hành song song cùng điều kiện như mẫu thử. Cũng tương tự như vậy khi thử nghiệm được yêu cầu tiến hành song song với mẫu đối chiếu (chứng).

21. Các kết quả định lượng được tính đến một số lẻ thập phân cần thiết nhiều hơn yêu cầu một chữ số rồi làm tròn lên hay xuống như sau:

Nếu con số cuối cùng đã tính được là 5 đến 9 thì con số đứng trước nó được tăng thêm 1.

Nếu con số cuối cùng đã tính được là dưới 5 thì con số đứng trước nó không thay đổi.

Các phép tính khác, thí dụ chuẩn hóa các dung dịch chuẩn độ cũng tiến hành tương tự.

Thí dụ: 8,2758 làm tròn số là 8,276.

1,2634 làm tròn số là 1,263.

22. Hàm lượng tiêu chuẩn: Hàm lượng tiêu chuẩn của một chất qui định trong một chuyên luận được thể hiện tính theo công thức hóa học có thể có giới hạn trên 100 % của chất đó, giới hạn trên này áp dụng với kết quả định lượng tính theo hàm lượng tương đương của công thức hóa học mà chất đó qui định. Ví dụ: Ghi chứa không ít hơn 98,5 % và không lớn hơn 102,0 % của $C_{12}H_{22}CaO_{14}.H_2O$ nghĩa là kết quả định lượng không được ít hơn 98,5 % và không nhiều hơn 102,0 % tính theo hàm lượng tương đương của $C_{12}H_{22}CaO_{14}.H_2O$.

Nếu trong chuyên luận riêng không ghi giới hạn trên thì có nghĩa là giới hạn trên không quá 101,0 %.

23. Trong các chuyên luận, ở mục mô tả hoặc tính chất, thuật ngữ "trắng" có nghĩa là trắng hoặc gần như trắng; "không màu" có nghĩa là không có màu hoặc gần như không màu; "không mùi" có nghĩa là không có mùi hoặc thực tế không có mùi. Trừ khi có các chỉ dẫn khác, cách thử màu sắc hoặc mùi được tiến hành như sau:

a) Màu:

Chất rắn: Lấy 1 g chất thử cho lên trên một tờ giấy trắng hoặc mặt kính đồng hồ không màu đặt lên trên tờ giấy trắng rồi quan sát.

Chất lỏng: Cho chất thử vào trong một ống nghiệm không màu, đường kính bên trong 15 mm, đặt trước một nền trắng cách ống 30 mm, nhìn ngang ống dưới ánh sáng ban ngày.

b) Mùi:

Chất rắn: Trên một mặt kính đồng hồ, đường kính từ 6 cm đến 8 cm, lấy từ 0,5 g đến 2,0 g chất thử trải thành lớp mỏng, sau 15 min, xác định mùi bằng cảm quan.

Chất lỏng: Lấy 2 ml chất thử cho vào mặt kính đồng hồ như trên rồi xác định mùi bằng cảm quan.

24.Trong cách biểu thị nồng độ dung dịch, nếu không có chỉ dẫn gì khác, nồng độ được biểu thị là phần trăm (%) khối lượng trên thể tích (kl/tt), tính theo số gam chất hòa tan trong 100 ml dung dịch, ký hiệu là % (kl/tt) hoặc %.

Các trường hợp khác biểu thị bằng các ký hiệu và được hiểu như sau:

% (kl/kl): Số gam chất hòa tan trong 100 g dung dịch.

% (tt/tt): Số mililít chất hòa tan trong 100 ml dung dịch.

% (tt/kl): Số mililít chất hòa tan trong 100 g dung dịch.

25. Ethanol không có chỉ dẫn gì khác thì có nghĩa là ethanol tuyệt đối.

Khái niệm "alcol" không có chỉ dẫn gì có nghĩa là alcol chứa khoảng 96 % (tt/tt) ethanol (C_2H_6O). Dung dịch ethanol trong nước ở những nồng độ khác được chỉ bằng từ ethanol kèm theo tỷ lệ phần trăm (tt/tt) hoặc (kl/kl) ethanol (C_2H_6O) trong dung dịch đó. Nếu chỉ ghi ethanol kèm theo tỷ lệ phần trăm thì được hiểu là phần trăm theo thể tích (tt/tt), ví dụ: Ethanol 70 %.

26. Ether có nghĩa là ether ethylic.

Các ether dầu hỏa: Khi viết kèm giới hạn về nhiệt độ thì giới hạn này được hiểu là khoảng sôi. Ví dụ: Ether dầu hỏa (30 °C đến 40 °C) nghĩa là ether dầu hỏa có khoảng sôi từ 30 °C đến 40 °C.

27. Hỗn hợp của các chất lỏng được ghi theo ký hiệu 10 : 1, hoặc 50 : 9 : 1, v.v... có nghĩa là hỗn hợp các chất đó thứ tự theo thể tích. Thí dụ: *cloroform - methanol - amoniac* (50 : 9 : 1) có nghĩa là lấy lần lượt 50 ml cloroform trộn đều với 9 ml methanol và 1 ml amoniac thành một hỗn hợp. Trong chuyên luận, tên các chất lỏng trong hỗn hợp được in nghiêng và không có chữ (TT) đi kèm sau.

28. Trong chuyên luận, tên các hóa chất, thuốc thử, dung dịch thử, chất chỉ thị, dung dịch chuẩn độ, dung dịch mẫu, dung dịch đệm được trình bày bằng chữ nghiêng và có chữ *(TT)* nếu có trong Phụ lục 2.1. Các thuốc thử chung; Phụ lục 2.3. Các dung dịch đệm và Phụ lục 2.4. Các dung dịch mẫu hoặc có chữ *(CĐ)* nếu có trong Phụ lục 2.2. Các dung dịch chuẩn độ.

29. Các định nghĩa về độ tan như sau:

"Tan" có nghĩa là chất thử (đã được tán nhỏ thành bột nếu là chất rắn) hòa tan được trong dung môi tạo thành một dung dịch trong, đồng nhất, không còn những phần tử của chất thử. Xác định độ tan bằng cách cho lượng dung môi vào chất thử để ở nhiệt độ (25 ± 2) °C trong 30 min, cứ cách 5 min lại lắc 30 s.

Độ tan được biểu thị như sau:

Độ tan	**Số ml dung môi hòa tan 1 g chất thử**
Rất tan	Dưới 1
Dễ tan	Từ 1 đến 10
Tan	Trên 10 đến 30
Hơi tan	Trên 30 đến 100
Khó tan	Trên 100 đến 1 000
Rất khó tan	Trên 1 000 đến 10 000
Thực tế không tan	Trên 10 000

30. Độ acid hay độ kiềm của dung dịch, nếu không có chỉ dẫn gì khác, được xác định bằng giấy quỳ xanh hay đỏ. Muốn xác định những tính chất này chính xác hơn thì phải đo pH bằng pH kế.

31. Bình hút ẩm: Cụm từ "trong bình hút ẩm" có nghĩa là dùng một bình kín có kích thước thích hợp, bên trong chứa silica gel hoặc một chất làm khô khác để giữ cho không khí trong bình có độ ẩm thấp.

Bình hút ẩm chân không: Là bình hút ẩm chứa một chất làm khô thích hợp và có áp suất không quá 2,0 kPa (15 mm thủy ngân), nếu không có chỉ dẫn khác.

32. Danh pháp thực vật, động vật của cây, con làm thuốc gồm tên chi và tên loài, họ thực vật hay động vật.

33. Dược liệu được ghi trong Dược điển là bộ phận dùng làm thuốc có lưu hành trên thị trường, không lẫn tạp chất. Trong Dược điển, việc thu thập xử lý dược liệu tại chỗ chỉ bao hàm riêng bộ phận dùng.

34. Qui cách đặc điểm dược liệu được mô tả dựa trên dược liệu khô nói chung. Chất lượng tiêu chuẩn của dược liệu tươi cũng được qui định nếu đem dùng tươi.

35. Phần mô tả dược liệu chỉ đề cập đến bộ phận dùng làm thuốc, không mô tả toàn bộ con vật hay toàn bộ cây cung cấp dược liệu đó.

36. Việc làm khô dược liệu tại chỗ, hay làm khô trong quá trình thu hái dược liệu được hiểu như sau:

a. Thuật ngữ "làm khô", có nghĩa là có thể sấy, nướng khô, phơi dưới ánh sáng mặt trời hoặc phơi trong bóng râm (phơi âm can).

b. Thuật ngữ "làm khô ở nhiệt độ thấp" có nghĩa là phơi, sấy khô ở nhiệt độ không quá 60 °C, được dùng cho dược liệu không chịu được nhiệt độ cao.

c. Thuật ngữ "phơi âm can" có nghĩa là phơi trong bóng râm ngoài không khí, được dùng cho dược liệu không sấy, nướng, không phơi nắng được.

d. Trong một số trường hợp, dược liệu phải phơi khô trong thời gian ngắn, thuật ngữ được dùng là "phơi nhanh dưới nắng to", "phơi đủng thời gian".

e. Thuật ngữ "dược liệu khô kiệt" có nghĩa là dược liệu được điều chỉnh khối lượng bằng cách trừ đi khối lượng nước được xác định theo phương pháp sấy hoặc cất với dung môi ghi trong chuyên luận riêng.

37. Đặc điểm vi phẫu (thường là đặc điểm mặt cắt ngang dược liệu), soi bột dược liệu và những vi đặc điểm khác của một dược liệu là những đặc điểm của vật mẫu quan sát dưới kính hiển vi.

38. Các dược liệu, dược chất, tá dược và chất phụ gia dùng trong một chế phẩm phải tuân theo những qui định của Dược điển. Những điều Dược điển không qui định thì phải tuân theo qui định hiện hành của Bộ Y tế.

Tá dược, chất phụ gia đem dùng không được phương hại tới tính an toàn và tính hiệu quả của thuốc. Cần chú ý tránh làm cản trở phương pháp phân tích đã qui định trong chuyên luận Dược điển.

39. Dược liệu dùng sản xuất thuốc thành phẩm (thuốc dược liệu, thuốc cổ truyền) phải đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam. Nếu có yêu cầu dùng dược liệu đã bào chế thì qui trình bào chế phải được tiến hành theo phương pháp qui định trong chuyên luận Dược điển. Trừ khi có những chỉ dẫn khác.
40. Khối lượng qui định cho mỗi thành phần trong công thức của một chế phẩm thuốc từ dược liệu được tính theo khối lượng dược liệu sạch, đã tán thành bột hoặc đã được xử lý.
41. Dược liệu sử dụng theo đường uống thường dùng dưới dạng thuốc sắc, trừ khi có những chỉ dẫn khác.
42. Liều lượng qui định dùng trong dược điển là liều dùng thông thường đối với người trưởng thành. Việc sửa đổi, điều chỉnh liều lượng tùy thuộc vào tình trạng bệnh tật của từng người bệnh cụ thể. Liều tối đa của một thuốc là liều cao nhất mà người trưởng thành có thể chịu được và không được dùng quá liều; trừ khi có những chỉ dẫn khác.
43. Nước dùng trong bào chế thuốc dược liệu, thuốc cổ truyền là nước sạch, nước uống đạt theo tiêu chuẩn vệ sinh y tế.
44. Rượu dùng trong bào chế dược liệu, thuốc dược liệu, thuốc cổ truyền là rượu được làm từ gạo, ngô, sắn... có hàm lượng ethanol từ 30 % đến 40 % trừ khi có qui định trong chuyên luận riêng.
45. Những yêu cầu cơ bản về bảo quản thuốc được ghi ở mục "Bảo quản". Đồ đựng là phương tiện để bảo quản thuốc, yêu cầu của đồ đựng cũng bao gồm cả những phần hợp thành như là nút hay nắp. Các đồ đựng phải kín, không được làm ảnh hưởng đến chất lượng thuốc đựng bên trong, không cho môi trường bên ngoài tác động ảnh hưởng đến chất lượng và phải đạt theo qui định của Dược điển Việt Nam.
Về nhiệt độ nơi bảo quản phải thực hiện đúng yêu cầu qui định.
"Tránh ánh sáng" có nghĩa là chất đựng được để trong chai lọ thủy tinh màu hổ phách, hoặc chai lọ thủy tinh màu, chai lọ thủy tinh bọc bằng giấy đen hoặc bất kỳ đồ đựng nào không bị ảnh hưởng bởi ánh sáng.
"Đậy kín" có nghĩa là đồ đựng có thể tránh cho các chất đựng bên trong không bị bụi bẩn và các chất lạ bên ngoài nhiễm vào.
"Hàn kín" có nghĩa là đồ đựng phải kín hơi và có thể bảo vệ chất đựng trong đó chống được hơi ẩm và các vi khuẩn.
46. Nhãn thuốc phải theo đúng quy định hiện hành.

KÝ HIỆU CÁC CHỮ VIẾT TẮT

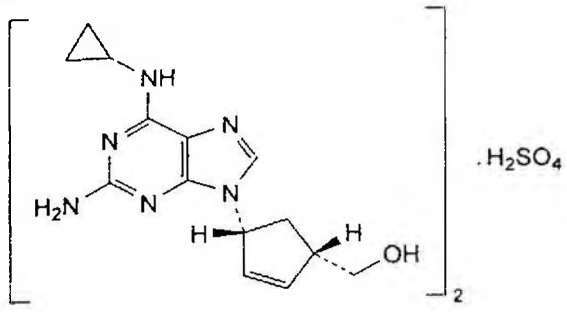
DĐVN V:	Dược điển Việt Nam lần xuất bản thứ năm.
P.t.l:	Phân tử lượng
TT:	Thuốc thử.
TT_1, TT_2, TT_3:	Thuốc thử 1, thuốc thử 2, thuốc thử 3...
ĐC:	Chất đối chiếu.
CĐ:	Chuẩn độ (Dung dịch).
BCG:	Bacillus Calmette - Guérin.
Lf/ mg PN:	Đơn vị lên bông trong 1 mg nitơ protein.
Lf/ mg N:	Đơn vị lên bông trong 1 mg nitơ toàn phần.
Kf:	Thời gian xuất hiện hiện tượng lên bông (tính theo phút) khi được theo dõi trong phản ứng lên bông.
Lf:	Lượng độc tố hoặc giải độc tố khi trộn với 1 IU kháng độc tố sẽ xuất hiện lên bông trong thời gian ngắn nhất.
L+:	Lượng độc tố tối thiểu khi kết hợp với 1 IU kháng độc tố có thể giết chết một con vật có cân nặng xác định trong bốn ngày (Liều L+ phụ thuộc vào từng loại động vật thí nghiệm).
L+/ 10:	Lượng độc tố tối thiểu khi kết hợp với 0,1 IU kháng độc tố có thể giết chết một vật thí nghiệm có cân nặng xác định trong bốn ngày.
Lr:	Lượng độc tố tối thiểu khi kết hợp với một lượng kháng độc tố cố định (thường là 0,002 IU kháng độc tố) trong thể tích 0,2 ml sẽ gây phản ứng da tại chỗ có thể nhìn thấy được (chỉ đối với bạch cầu).
LD_{50}:	Lượng độc tố giết 50 % của một nhóm động vật trong vòng 4 ngày (LD_{50} khác nhau tùy theo từng loại động vật thí nghiệm)
MLD:	Liều gây chết nhỏ nhất, là lượng độc tố có thể giết chết các súc vật trong vòng 4 ngày (MLD khác nhau tùy theo loại động vật thí nghiệm). Nói chung, MLD đã được thay thế bằng LD_{50}.
ED_{50}:	Liều vắc xin bảo vệ được 50 % động vật đã được gây miễn dịch chống lại một liều thử thách của vi khuẩn độc hoặc độc tố.
ABV:	Đơn vị kết hợp kháng độc tố (Antitoxin Binding Value), là giá trị xác định lượng độc tố thêm vào giải độc tố thành một hỗn hợp (xác định kiểm tra trên động vật thí nghiệm).
CPE:	Tác động gây bệnh tế bào (Cytopathic effect).

MEM:	Môi trường MEM (Minimum Essential Medium).
FCS:	Huyết thanh bào thai bê (Foetal Calf Sera).
$CCID_{50}$:	Lượng virus gây nhiễm 50% tế bào (Cell culture infective dose).
NMSL:	Nước muối sinh lý.
EU:	Đơn vị nội độc tố (Endotoxin Unit).
Nước BET:	Nước để thử nội độc tố.
Me:	- CH_3 (methyl)
Et:	- CH_2CH_3 (ethyl)
Pr^i:	- $CH(CH_3)_2$ (*iso*-propyl)
Pr^n:	- $CH_2CH_2CH_3$ (*n*-propyl)
Bu^i:	- $CH_2CH(CH_3)_2$ (*iso*-butyl)
Bu^s:	- $CH(CH_3)CH_2CH_3$ (*sec*-butyl)
Bu^n:	- $CH_2CH_2CH_2CH_3$ (*n*-butyl)
Bu^t:	- $C(CH_3)_3$ (*tert*-butyl)
Ph:	- C_6H_5 (phenyl)
Ac:	- $COCH_3$ (acetyl)

Các chuyên luận
NGUYÊN LIỆU HÓA DƯỢC
VÀ THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC

ABACAVIR SULFAT

Abacaviri sulfas



$C_{28}H_{38}N_{12}O_6S$ P.t.l: 671

Abacavir sulfat là bis[[(1*S*,4*R*)-4-[2-amino-6-(cyclo-propyl-amino)-9*H*-purin-9-yl]cyclopent-2-enyl]methanol] sulfat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{28}H_{38}N_{12}O_6S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng.

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

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B và D.

Nhóm II: A, C và D.

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

B. Góc quay cực riêng phải từ -58,0° đến -54,0° (Phụ lục 6.4). Dùng dung dịch S để đo.

Dung dịch S: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Tạp chất đồng phân đối quang.

D. Dung dịch S phải cho phản ứng (A) của ion sulfat (Phụ lục 8.1).

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Diethylamin - 2-propanol - heptan (0,1 : 15 : 85).

Pha động B: Heptan - 2-propanol (50 : 50).

Dung dịch A: Acid trifluoroacetic - methanol (0,5 : 100).

Dung dịch B: Methanol - 2-propanol - heptan (30 : 30 : 40).

Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong 30 ml dung dịch A, lắc siêu âm đến khi tan hoàn toàn, thêm 30 ml *2-propanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *heptan (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg abacavir chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký (chứa tạp chất A và D) trong 1,5 ml dung dịch A. Lắc siêu âm cho tan hoàn toàn, thêm 1,5 ml *2-propanol (TT)* và pha loãng thành 5,0 ml bằng *heptan (TT)*.

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh là *dẫn xuất amylose của silica gel dùng cho sắc ký phân tách đồng phân đối quang* (10 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 286 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 - 25	100	0
25 - 27	100 → 0	0 → 100
27 - 37	0	100

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo abacavir chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A và D.

Thời gian lưu tương đối của các pic tạp chất so với pic abacavir (thời gian lưu khoảng 17 min): Tạp chất D khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 0,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa hai pic tạp chất D và tạp chất A ít nhất là 1,5; và độ phân giải giữa hai pic tạp chất A và pic abacavir ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ dung dịch thử: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: [(1*R*,4*S*)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl]cyclopent-2-enyl]methanol.

Tạp chất D: [(1*R*,4*R*)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl]cyclopent-2-enyl]methanol.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). *Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi sử dụng, dùng dụng cụ thủy tinh màu nâu, trung tính.*

Pha động A: Pha loãng 0,5 ml *acid trifluoroacetic (TT)* trong 1000 ml *nước*.

Pha động B: Nước - methanol (15 : 85).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lắc siêu âm đến khi chế phẩm tan hoàn toàn.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,5 mg abacavir chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất B và D) trong 10,0 ml *nước*.

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm), được nhồi *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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 theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 5	95	5
5 - 25	95 → 70	5 → 30
25 - 40	70 → 10	30 → 90

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo abacavir chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất B và D.

Thời gian lưu tương đối của các pic tạp chất so với pic abacavir (thời gian lưu khoảng 22 min): Tạp chất D khoảng 1,04; tạp chất B 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 hai pic abacavir và tạp chất D ít nhất là 1,5.

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

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

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

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

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

Ghi chú:

Tạp chất B: 6-(cyclopropylamino)-9-[(1*R*,4*S*)-4-[[(2,5-diamino-6-cloropyrimidin-4-yl)oxy]methyl]cyclopent-2-enyl]-9*H*-purin-2-amin

Kim loại nặng

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

Lấy 12 ml dung dịch S tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 60,0 mg chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Cân chính xác khoảng 0,300 g chế phẩm, hòa tan trong 50 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 33,54 mg $C_{28}H_{38}N_{12}O_6S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

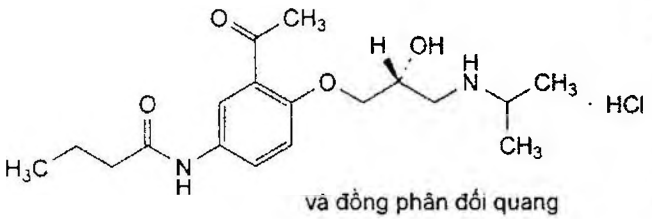
Thuốc kháng virus HIV.

Chế phẩm

Viên nén, dung dịch uống.

ACEBUTOLOL HYDROCLORID

Acebutolol hydrochloridum



và đồng phân đối quang

$C_{18}H_{28}N_2O_4.HCl$ P.t.l: 372.89

Acebutolol hydroclorid là *N*-[3-acetyl-4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]phenyl] butanamid hydrochlorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{18}H_{29}ClN_2O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước và trong ethanol 96 %, rất khó tan trong aceton và trong methylen clorid.

Nhiệt độ nóng chảy khoảng 143 °C.

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 acebutolol hydroclorid chuẩn. Chuẩn bị các mẫu dạng đĩa nén.

B. Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong dung dịch *acid hydrocloric (TT)* 0,1 % (tt/tt) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch *acid hydrocloric (TT)* 0,1 % (tt/tt).

Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 350 nm,

dung dịch thử phải cho cực đại hấp thụ ở bước sóng 233 nm và 322 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng 233 nm phải từ 555 đến 605.

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

Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.

Dung môi khai triển: *Acid percloric - methanol - nước* (5 : 395 : 600).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg acebutolol hydroclorid chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg pindolol chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Thêm 1 ml dung dịch thu được vào 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 tới khi dung môi đi được 3/4 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 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 sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ rệt.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu đối chiếu VN_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. pH của dung dịch thu được phải từ 5,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trộn đều 2,0 ml *acid phosphoric (TT)* và 3,0 ml *triethylamin (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Pha động B: *Acetonitril - pha động A* (50 : 50).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan tạp chất I chuẩn của acebutolol có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Trộn 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5,0 mg tạp chất C chuẩn của acebutolol trong 10 ml *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 5,0 mg tạp chất B chuẩn của acebutolol trong 10,0 ml *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 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	98	2
2 - 30,5	98 → 10	2 → 90
30,5 - 41	10	90

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 I với pic của acebutolol ít nhất là 7,0.

Giới hạn:

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

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,1 %).

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

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: *N*-[3-acetyl-4-[(2*RS*)-oxiran-2-ylmethoxy]phenyl] butanamid.

Tạp chất B: *N*-[3-acetyl-4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl) amino]propoxy]phenyl]acetamid (diacetolol).

Tạp chất C. *N*-(3-acetyl-4-hydroxyphenyl)butanamid.

Tạp chất D: 1-[5-amino-2-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl) amino]propoxy]phenyl]ethanon.

Tạp chất E: *N*-[4-[(2RS)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino] propoxy]phenyl]butanamid.
Tạp chất F: *N*-[3-acetyl-4-[(2*RS*)-2,3-dihydroxypropoxy]phenyl] butanamid.
Tạp chất I: *N*-[3-acetyl-4-[(2*RS*)-3-(ethylamino)-2-hydroxypropoxy] phenyl]butanamid.
Tạp chất J: *N*-[3-acetyl-4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl) amino]propoxy]phenyl]propanamid.
Tạp chất G: *N*,*N*'-[[(1-methylethyl)imino]bis[(2-hydroxypropan-1,3-diyl)oxy(3-acetyl-1,4-phenylen)]] dibutanamid (biamin).
Tạp chất H: *N*,*N*'-[(2-hydroxypropan-1,3-diyl)bis[oxy(3-acetyl-1,4-phenylen)]]dibutanamid.
Tạp chất K: *N*-[3-butanoyl-4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl) amino]propoxy]phenyl]butanamid.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *nước*, tiến hành thử theo phương pháp 5.
Pha loãng 10,0 ml *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* thành 20,0 ml bằng *nước* 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; 3 h).

Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 0,300 g trong 50 ml *ethanol 96 % (TT)* và thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 37,29 mg $C_{18}H_{29}ClN_2O_4$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chẹn beta-adrenergic.

Chế phẩm
Viên nén, nang.

VIÊN NÉN ACEBUTOLOL
Tabellae Acebutololi

Là viên nén chứa acebutolol hydroclorid.
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 acebutolol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
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 acebutolol 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:
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng nếu cần bằng *nước*.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng acebutolol hydroclorid chuẩn, hòa tan trong *nước* để thu được dung dịch có nồng độ acebutolol tương đương với nồng độ acebutolol của dung dịch thử.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 232 nm (Phụ lục 4.1).
Tính hàm lượng acebutolol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{28}N_2O_4$ trong acebutolol hydroclorid chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng acebutolol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Cloroform - dimethylformamid - acid acetic băng* (60 : 20 : 20).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,4 g acebutolol với 20 ml hỗn hợp đồng thể tích *cloroform (TT)* và *methanol (TT)* trong 2 min, ly tâm lấy dung dịch trong.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 3 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng hỗn hợp đồng thể tích *cloroform (TT)* và *methanol (TT)*. Tiếp tục pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng cùng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng hỗn hợp đồng thể tích *cloroform (TT)* và *methanol (TT)*. Tiếp tục pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng cùng hỗn hợp 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 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được có vết phụ nào đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %) và không được có quá 2 vết phụ đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Bỏ qua các vết trên vạch xuất phát.

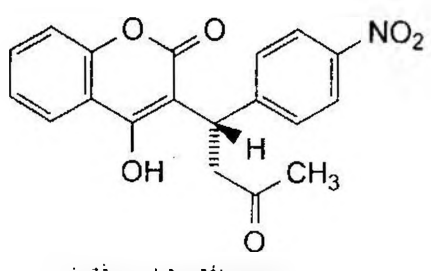
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Hòa tan 2,4 g *natri decanesulfonat (TT)* trong 1000 ml *nước*, chỉnh pH đến 3,5 bằng *acid acetic băng (TT)*.
Pha động: *Methanol - dung dịch đệm* (60 : 40). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng chất chuẩn acebutolol hydroclorid và hòa tan trong *methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,22 mg/ml (tương đương với nồng độ acebutolol khoảng 0,2 mg/ml)
Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 200 mg acebutolol cho vào bình định mức 200 ml, thêm khoảng 180 ml *methanol (TT)*, lắc trong 30 min. Thêm *methanol (TT)* đến định mức, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 25,0 ml bằng *methanol (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1 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 chuẩn, hệ số đối xứng của pic chính không được lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng acebutolol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{28}N_2O_4$ trong acebutolol hydroclorid chuẩn.

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

Loại thuốc
Chẹn beta-adrenergic.

Hàm lượng thường dùng
200 mg; 400 mg.

ACENOCOUMAROL
Acenocoumarolum



và đồng phân đối quang

$C_{19}H_{15}NO_6$ P.t.l.: 353,3

Acenocoumarol là (*RS*)-4-hydroxy-3-(1-*p*-nitrophenyl-3-oxobutyl) coumarin, phải chứa từ 98,5 % đến 100,5 % $C_{19}H_{15}NO_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột đa hình, gần như trắng cho tới màu vàng sẫm.
Thực tế không tan trong nước và ether, khó tan trong ethanol 96 %. Tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm.

Định tính
Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của acenocoumarol. Nếu phổ thu được của chế phẩm khác với phổ đối chiếu, hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *aceton (TT)* và thêm *nước* từng giọt một cho đến khi dung dịch trở nên đục. Đun nóng trên cách thủy cho đến khi dung dịch trong và để yên. Lọc, rửa tinh thể thu được bằng hỗn hợp đồng thể tích *aceton (TT)* và *nước*. Sấy khô ở 100 °C trong 30 min ở áp suất 2 kPa. Đo phổ cắn thu được.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
A. Dung dịch 2,0 % chế phẩm trong *aceton (TT)* phải trong (Phụ lục 9.2).
B. Độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch 2,0 % chế phẩm trong *aceton (TT)*, đo ở 460 nm trong cốc đo dày 4 cm, không được lớn hơn 0,12.
C. Dung dịch 2,0 % chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* phải trong (Phụ lục 9.2), và có màu vàng.

Độ hấp thụ ánh sáng
Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch 0,001 % chế phẩm trong hỗn hợp *dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol* (1 : 9) ở cực đại hấp thụ 306 nm, từ 0,50 đến 0,54, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tạp chất liên quan
Không được quá 0,1 %.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Dicloromethan - cyclohexan - acid acetic băng (50 : 50 : 20).
Dung dịch thử: Dung dịch 2,0 % chế phẩm trong *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 0,0020 % chế phẩm trong *aceton (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 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 và quan sát ngay dưới ánh sáng tử ngoại ở 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ 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 1). Dùng 1,0 g.

Định lượng
Hòa tan 0,6 g chế phẩm trong 50 ml *aceton (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*, dùng *dung dịch xanh bromothymol* làm chỉ thị. Song song làm mẫu trắng. 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 35,33 mg $C_{19}H_{15}NO_6$.

Loại thuốc
Chống đông máu.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN ACENOCOUMAROL
Tabellae Acenocoumaroli

Là viên nén chứa acenocoumarol.
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 acenocoumarol, $C_{19}H_{15}NO_6$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Đun hồi lưu một lượng bột viên đã nghiền mịn có chứa 50 mg acenocoumarol với 30 ml *aceton (TT)* dưới sinh hàn ngược trong 5 min. Lọc và rửa cắn 2 lần, mỗi lần 10 ml *aceton (TT)*. Gộp dịch lọc và dịch rửa, bốc hơi đến còn khoảng 5 ml, thêm từng giọt *nước* tới khi dung dịch trở nên đục. Làm nóng hỗn hợp trên cách thủy đến khi dung dịch trong và để yên. Lọc và rửa tinh thể với hỗn hợp đồng thể tích *nước* và *aceton (TT)*, làm khô ở nhiệt độ 100 °C, áp suất 2 kPa trong 30 min. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của acenocoumarol.
B. Phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong mục Định lượng phải cho cực đại hấp thụ ở bước sóng 283 nm và 306 nm.
C. Làm nóng 25 mg cắn thu được trong phép thử A với 2,5 ml *acid acetic băng (TT)*, 0,5 ml *acid hydrocloric (TT)* và 0,2 g *bột kẽm (TT)* trên cách thủy trong 5 min, để nguội và lọc. Thêm vào dịch lọc 0,05 ml *dung dịch natri nitrit 10 % (TT)* và thêm hỗn hợp trên vào hỗn hợp gồm 10 ml dung dịch *2-naphthol 1 %* và 3 ml *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)*. Tủa màu đỏ tươi tạo thành.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Acid acetic băng - cloroform - cyclohexan (20 : 50 : 50).
Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg acenocoumarol với 5 ml *aceton (TT)*. Ly tâm và sử dụng dung dịch trong làm dung dịch thử.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích bằng *aceton (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được khoảng 15 cm, để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát ngay bản mỏng 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 (0,5 %).

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)
Áp dụng cho viên nén có hàm lượng acenocoumarol nhỏ hơn hoặc bằng 4 mg.
Nghiền mịn 1 viên nén, thêm 30 ml *methanol (TT)* và khuấy trong 30 min. Lọc qua phễu thủy tinh xốp và rửa cắn 3 lần, mỗi lần 15 ml *methanol (TT)*. Gộp dịch lọc và dịch rửa, thêm 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và thêm *methanol (TT)* vừa đủ 100,0 ml. Tiếp tục pha loãng (nếu cần) bằng hỗn hợp dung môi được chuẩn bị bằng cách pha loãng 1 thể tích *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* thành 10 thể tích bằng *methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,001 % acenocoumarol.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 306 nm, trong cốc đo dày 1 cm dùng hỗn hợp *dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol* (1 : 9) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng acenocoumarol, $C_{19}H_{15}NO_6$, trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được, lấy 521 là giá trị A (1 %, 1 cm) của acenocoumarol ở bước sóng cực đại 306 nm.

Định lượng
Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 1 mg acenocoumarol, thêm 30 ml *methanol (TT)* và khuấy trong 30 min. Lọc qua phễu thủy tinh xốp và rửa cắn 3 lần, mỗi lần 15 ml *methanol (TT)*. Gộp dịch lọc và dịch rửa, thêm 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* thêm *methanol (TT)* vừa đủ 100,0 ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 306 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng hỗn hợp dung dịch *acid hydrocloric 1 M - methanol* (1 : 9) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng acenocoumarol, $C_{19}H_{15}NO_6$, trong chế phẩm dựa vào độ hấp thụ đo được, lấy 521 là giá trị A (1 %, 1 cm) của acenocoumarol ở bước sóng cực đại 306 nm.

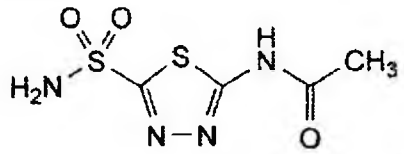
Bảo quản
Trong đồ đựng kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống đông máu.

Hàm lượng thường dùng
4 mg.

ACETAZOLAMID

Acetazolamidum



$C_4H_6N_4O_3S_2$ P.t.l: 222,2

Acetazolamid là *N*-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) acetamid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_4H_6N_4O_3S_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng. Đa hình.

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

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 acetazolamid chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm ở trạng thái rắn khác với phổ của chất chuẩn, hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong *ethanol 96 % (TT)*, bốc hơi đến khô, chuẩn bị các mẫu đo mới dưới dạng đĩa nén và ghi phổ.

B. Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)* (dung dịch A). Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch A trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 260 nm, dung dịch có cực đại hấp thụ ở bước sóng 240 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng cực đại phải nằm trong khoảng từ 162 đến 176.

Pha loãng 25,0 ml dung dịch A thành 100,0 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)*. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 260 nm đến 350 nm, dung dịch có cực đại hấp thụ ở bước sóng 292 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng cực đại phải nằm trong khoảng từ 570 đến 620.

C. Lấy khoảng 20 mg chế phẩm vào một ống nghiệm, thêm vào 4 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 0,2 g *kẽm bột (TT)*. Đặt ngay một miếng *giấy tẩm chì acetat (TT)* lên miệng ống nghiệm. Miếng giấy sẽ có màu đen ánh nâu.

D. Hòa tan khoảng 25 mg chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 0,1 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và 5 ml *nước*. Thêm 0,1 ml *dung dịch đồng sulfat 10 % (TT)*. Tủa màu xanh ánh lục được tạo thành.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Dung dịch này không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu V_5 hoặc VN_5 (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 kali dihydrophosphat 0,68 % (10 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong pha động, pha loãng thành 100,0 ml với pha động.

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

Dung *dịch đối chiếu (2)*: Hòa tan acetazolamid chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B, C, D, E và F) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped propoxybenzen silica gel dùng cho sắc ký* (4 µm).

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian lưu tương đối so với acetazolamid (thời gian lưu khoảng 8 min) như sau: Tạp chất E khoảng 0,3; tạp chất D khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,6; tạp chất C khoảng 1,4; tạp chất A khoảng 2,1; tạp chất F khoảng 2,6.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo acetazolamid chuẩn để đánh giá tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định các pic tạp chất A, B, C, D, E và F.

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 D và pic của tạp chất E ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất B là 2,3; tạp chất C là 2,6; tạp chất D là 1,6.

Tạp chất A, B, C, D, E, F, G: 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: 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) (0,1 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,6 %).

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: *N*-(5-cloro-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamid.

Tạp chất B: *N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamid.

Tạp chất C: *N*-(5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamid.
Tạp chất D: 5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-sulfonamid.
Tạp chất E: Acid 5-acetamido-1,3,4-thiadiazol-2-sulfonic.
Tạp chất F: *N*-[5-[(5-acetamido-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfonyl] sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acetamid.
Tạp chất G: 5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-thiol.

Sulfat
Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.4.14).
Thêm 20 ml *nước cất* vào 0,4 g chế phẩm và hòa tan bằng cách đun nóng tới sôi. Làm nguội trong khi vẫn lắc liên tục và lọc. Lấy 15 ml dịch lọc tiến hành thử.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 2,0 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; 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 25 ml *dimethylformamid (TT)*. 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).
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N trong ethanol (CĐ)* tương đương với 22,22 mg $C_4H_6N_4O_3S_2$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc điều trị glôcôm.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, viên nén.

VIÊN NÉN ACETAZOLAMID
Tabellae Acetazolamidi

Là viên nén chứa acetazolamid.
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 acetazolamid, $C_4H_6N_4O_3S_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g acetazolamid, thêm 50 ml *aceton (TT)*, lắc kỹ, lọc. Thêm dần vào dịch lọc một lượng *n-hexan (TT)* vừa đủ để tạo tủa. Lọc lấy tủa, sấy tủa thu được ở 105 °C đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tủa thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của acetazolamid.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Propan-2-ol - ethyl acetat - amoniac (50 : 30 : 20). Dung môi pha ngay trước khi dùng, bão hòa bình sắc ký 1 h trước khi khai triển, vách bình sắc ký không bao giấy lọc.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg acetazolamid, thêm 10 ml hỗn hợp đồng thể tích *ethanol 96 % (TT)* và *ethyl acetat (TT)*, lắc kỹ trong 20 min, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Hút chính xác 1 ml dung dịch thử, pha loãng với hỗn hợp dung môi trên vừa đủ 100 ml.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ, bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử cũng không được có màu đậm hơn màu của vết chính của dung dịch đối chiếu (1 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
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: 60 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* nếu cần. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 265 nm, trong cốc đo dày 1 cm, song song đo độ hấp thụ của dung dịch chuẩn acetazolamid có cùng nồng độ trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng acetazolamid, $C_4H_6N_4O_3S_2$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_4H_6N_4O_3S_2$ trong acetazolamid chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng acetazolamid, $C_4H_6N_4O_3S_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 4,1 g *natri acetat khan (TT)* trong 950 ml *nước*, thêm 20 ml *methanol (TT)*, 30 ml *acetonitril (TT)* và trộn đều. Điều chỉnh đến pH 4,0 ± 0,05 bằng *acid acetic băng (TT)*.

Dung dịch chuẩn nội: Cân chính xác khoảng 100 mg sulfadiazin chuẩn và chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M (TT)* và lắc để hòa tan. Thêm *nước* vừa đủ đến định mức, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 25 mg acetazolamid chuẩn và chuyển vào bình định mức 25 ml. Thêm 2,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M (TT)* và lắc để hòa tan. Thêm *nước* vừa đủ đến định mức và lắc đều. Lấy 10,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 100 ml, thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội, 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M (TT)* và thêm *nước* vừa đủ đến định mức, lắc đều.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 100 mg acetazolamid và chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M (TT)* và siêu âm trong 5 min. Để nguội, thêm *nước* đến vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc. Lấy 10,0 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml, thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội, 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M (TT)* và thêm *nước* vừa đủ đến định mức, lắc đều.

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: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µml.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, thời gian lưu tương đối của acetazolamid là khoảng 0,7 và của sulfadiazin là 1,0; hệ số phân giải giữa pic acetazolamid và pic sulfadiazin trên sắc ký đồ không nhỏ hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của tỷ số giữa diện tích pic acetazolamid và diện tích pic sulfadiazin từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,0 %.

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

Tính hàm lượng acetazolamid, $C_4H_6N_4O_3S_2$, trong mỗi viên dựa vào tỷ số giữa diện tích pic acetazolamid và diện tích pic sulfadiazin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_4H_6N_4O_3S_2$ trong acetazolamid chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

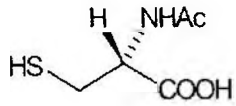
Thuốc điều trị glôcôm.

Hàm lượng thường dùng

125 mg, 250 mg.

ACETYLCYSTEIN

Acetylcysteinum



$C_5H_9NO_3S$ P.t.l:163,2

Acetylcystein là acid (2*R*)-2-(acetylamino)-3-sulfanyl-propanoic, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_5H_9NO_3S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể không màu.

Dễ tan trong nước và trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong diclorometan.

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 acetylcystein chuẩn. Chuẩn bị các mẫu đo bằng cách phân tán trong *kali bromid (TT)* dưới dạng đĩa nén.

B. Điểm chảy (Phụ lục 6.7): Từ 104 °C đến 110 °C.

C. Thêm 0,05 ml *dung dịch natri nitroprusiat 5 % (TT)* và 0,05 ml *amoniac đậm đặc (TT)* vào 0,5 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch). Sẽ xuất hiện màu tím thẫm.

D. Trong phần Tạp chất liên quan, thời gian lưu của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (2) phải tương tự với pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

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

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 20 ml bằng cùng dung môi.

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

pH

Thêm 8 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* vào 2 ml dung dịch S và lắc đều. pH của dung dịch thu được phải từ 2,0 đến 2,8 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +21,0° đến +27,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Trộn đều 1,25 g chế phẩm với 1 ml *dung dịch natri edetat 1 %* trong một bình định mức 25 ml. Thêm 7,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 4 % (TT)*, lắc kỹ để hòa tan. Pha loãng thành 25,0 ml bằng *dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT_2)*.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng, trừ dung dịch thử (3).

Pha động: Phối hợp 3 thể tích *acetonitril (TT)* và 97 thể tích *nước*; điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung dịch thử (1): Lắc 0,80 g chế phẩm trong 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng *nước*. Pha loãng tiếp 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch thử (3): Dùng dung dịch thử (1) sau khi pha ít nhất 1 h.

Dung dịch đối chiếu (1): Lắc một hỗn hợp gồm 4,0 mg acetylcystein chuẩn, 4,0 mg *L-cystin (TT)*, 4,0 mg *L-cystein (TT)*, 4,0 mg tạp chất chuẩn C của acetylcystein (N,N'-diacetyl-L-cystin), 4,0 mg tạp chất chuẩn D của acetylcystein (N,S-diacetyl-L-cystein) trong 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (2): Lắc 4,0 mg acetylcystein chuẩn trong 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 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:

Khi tiến hành sắc ký theo các điều kiện trên, các chất sẽ có thời gian lưu như sau: L-cystin khoảng 2,2 min; L-cystein khoảng 2,4 min; acid 2-methyl-2-thiazolin-4-carboxylic [được tạo thành trong dung dịch thử (3)] khoảng 3,3 min; acetylcystein khoảng 6,4 min; tạp chất C khoảng 12 min; tạp chất D khoảng 14 min.

Phép thử chỉ có giá trị khi: Trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic L-cystin và pic L-cystein ít nhất là 1,5; độ phân giải giữa pic tạp chất C và pic tạp chất D ít nhất là 2,0.

Tiêm *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* làm mẫu trắng. Lần lượt tiến hành sắc ký 3 lần dung dịch đối chiếu (1), dung dịch đối chiếu (2) và các dung dịch thử. Ghi sắc ký đồ với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của acetylcystein (khoảng 30 min).

Từ sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1), tính hàm lượng phần trăm của các tạp chất đã biết và chưa biết theo các công thức sau:

$$\text{Tạp chất đã biết} = \frac{A_1 \times m_2 \times 100}{A_2 \times m_1}$$

$$\text{Tạp chất chưa biết} = \frac{A_3 \times m_3 \times 100}{A_4 \times m_1}$$

Trong đó:

A_1 là diện tích pic của từng tạp chất (L-cystin, L-cystein, tạp chất C và tạp chất D) trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1);

A_2 là diện tích pic của các tạp chất tương ứng (L-cystin, L-cystein, tạp chất C và tạp chất D) trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1);

A_3 là diện tích pic của tạp chất chưa biết trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1);

A_4 là diện tích pic của acetylcystein trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2);

m_1 là khối lượng chế phẩm trong dung dịch thử (1);

m_2 là khối lượng của mỗi tạp chất liên quan có trong dung dịch đối chiếu (1);

m_3 là khối lượng của acetylcystein trong dung dịch đối chiếu (2).

Giới hạn:

Hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất đã biết hoặc chưa biết không được quá 0,5 %.

Tổng hàm lượng phần trăm của cả tạp chất đã biết và chưa biết không được quá 0,5 %.

Bỏ qua tất cả các pic ứng với pic của dung môi, pic xuất hiện với thời gian lưu khoảng 3,3 min (tương ứng với pic của acid 2-methyl-2-thiazolin-4-carboxylic) và các pic có diện tích pic nhỏ hơn 0,1 lần so với pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2).

Kẽm

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 1,00 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,001 M* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha các dung dịch đối chiếu bằng cách dùng *dung dịch kẽm mẫu 5 mg/ml (TT)*, pha loãng bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,001 M*.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 213,8 nm, dùng đèn cathod rỗng kẽm làm nguồn bức xạ, ngọn lửa không khí - acetylen và hiệu chỉnh sự hấp thụ không đặc hiệu.

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 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 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; sấy chân không; 70 °C; 3 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,140 g chế phẩm trong 60 ml *nước* và thêm 10 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*. Sau khi làm mát

trong nước đá, thêm 10 ml *dung dịch kali iodid (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)*, dùng 1 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* tương đương với 16,32 mg $C_5H_9NO_3S$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc giải độc quá liều paracetamol, thuốc tiêu chất nhày.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, thuốc bột, nang.

BỘT PHA HỖN DỊCH ACETYLCYSTEIN
Pulveres Acetylcysteini

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch hoặc dung dịch uống chứa acetylcystein. Có thể có thêm các tá dược tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định... phù hợp.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng acetylcystein, $C_5H_9NO_3S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột thuốc khô tơi, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính
A. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic acetylcystein trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Hòa tan một lượng chế phẩm chứa khoảng 1,0 g acetylcystein trong 20 ml *nước*. Lắc kỹ, lọc. Lấy 1 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml *dung dịch natri nitroprusiat 5 % (TT)* và 0,1 ml *amoniac đậm đặc (TT)* sẽ xuất hiện màu đỏ tím đậm.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 75 °C; 4 h, trong chân không).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *dung dịch acid phosphoric đậm đặc (TT)*, lọc.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc đã nghiền mịn thu được ở phép thử Độ đồng đều khối lượng tương ứng khoảng 0,1 g acetylcystein vào bình định mức 100 ml, hòa tan và pha loãng với *dung dịch natri metabisulfit 0,05 %* đến định mức, lắc đều, lọc. Hút 10 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml, pha loãng với *dung dịch natri metabisulfit 0,05 %* đến định mức, lắc đều.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 0,1 g acetylcystein chuẩn vào bình định mức 100 ml, hòa tan bằng *dung dịch natri metabisulfit 0,05 %*, pha loãng với cùng dung môi đến định mức, lắc đều. Hút 10 ml dung dịch này vào bình định mức 100 ml, pha loãng với *dung dịch natri metabisulfit 0,05 %*, đến định mức, lắc đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 214 nm.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
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 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng acetylcystein, $C_5H_9NO_3S$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_5H_9NO_3S$ của acetylcystein chuẩn.

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

Loại thuốc
Thuốc điều hòa sự tiết dịch của phế quản.

Hàm lượng thường dùng
200 mg.

NANG ACETYLCYSTEIN
Capsulae Acetylcysteini

Là nang cứng chứa acetylcystein.
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 acetylcystein, $C_5H_9NO_3S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ dung dịch thử phải cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic acetylcystein trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Hòa tan một lượng chế phẩm chứa khoảng 1,0 g acetylcystein trong 20 ml *nước*. Lắc kỹ, lọc. Lấy 1 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml *dung dịch natri nitroprusiat 5 % (TT)* và 0,1 ml *amoniac đậm đặc (TT)* sẽ xuất hiện màu đỏ tím đậm.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *dung dịch acid phosphoric đậm đặc (TT)*, lọc.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác lượng bột tương ứng khoảng 0,1 g acetylcystein vào bình định mức 100 ml, hòa tan và pha loãng với *dung dịch natri metabisulfit 0,05 %* đến định mức, lắc đều, lọc. Hút 10,0 ml dung dịch lọc vào bình định mức 100 ml, pha loãng với *dung dịch natri metabisulfit 0,05 %* đến định mức, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 0,1 g acetylcystein chuẩn vào bình định mức 100 ml, hòa tan bằng *dung dịch natri metabisulfit 0,05 %*, pha loãng với cùng dung môi đến định mức, lắc đều. Hút 10 ml dung dịch này vào bình định mức 100 ml, pha loãng với *dung dịch natri metabisulfit 0,05 %* đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Thể tích tiêm: 20 µl.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

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 2,0 %. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng acetylcystein, $C_5H_9NO_3S$, có trong nang dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_5H_9NO_3S$ của acetylcystein chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

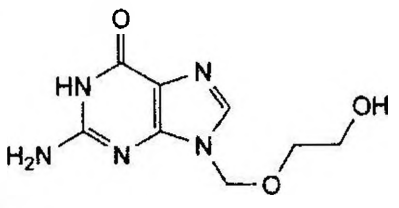
Thuốc điều hòa sự tiết dịch của phế quản.

Hàm lượng thường dùng

200 mg.

ACICLOVIR

Aciclovirum



$C_8H_{11}N_5O_3$ P.t.l: 225,2

Aciclovir là 2-amino-9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-on, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_8H_{11}N_5O_3$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Khó tan trong nước, dễ tan trong dimethyl sulfoxyd, rất khó tan trong ethanol 96 %. Tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng và hydroxyd kiềm loãng.

Định tính

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu V_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: *Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 3,1* (1 : 99).

Pha động B: *Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 2,5* (50 : 50).

Dung dịch đệm phosphat pH 2,5: Hòa tan 3,48 g *dikali hydrophosphat (TT)* vào 1000 ml *nước* và điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung dịch đệm phosphat pH 3,1: Hòa tan 3,48 g *dikali hydrophosphat (TT)* vào 1000 ml *nước* và điều chỉnh đến pH 3,1 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Hỗn hợp dung môi: *Dimethyl sulfoxyd (TT) - nước* (20 : 80).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm bằng 5,0 ml *dimethyl sulfoxyd (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với *nước*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg aciclovir chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B, J, K, N, O, và P) trong 1 ml *dimethyl sulfoxyd (TT)* và pha loãng thành 5,0 ml với *nước*.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử 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 aciclovir chuẩn dùng để định tính pic 1 (chứa tạp chất C và tạp chất I) có trong 1 lọ chuẩn trong 200 µl *dimethyl sulfoxyd (TT)* và pha loãng thành 1,0 ml với *nước*. Chuẩn bị dung dịch ngay trước khi dùng.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan aciclovir chuẩn dùng để định tính pic 2 (chứa tạp chất F và tạp chất G) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1).

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: 10 µl với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).

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	100	0
5 - 27	100 → 80	0 → 20
27 - 40	80	20

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo aciclovir chuẩn dùng để định tính pic 1 và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất C và tạp chất I. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo aciclovir chuẩn dùng để định tính pic 2 và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của các tạp chất A, B, F, G, J, K, N, O và P.

Thời gian lưu tương đối so với aciclovir (thời gian lưu khoảng 13 min): Tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất P khoảng 0,7; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất N khoảng 1,37; tạp chất O khoảng 1,42; tạp chất I khoảng 1,57; tạp chất J khoảng 1,62; tạp chất F khoảng 1,7; tạp chất A khoảng 1,8; tạp chất K khoảng 2,5; tạp chất G khoảng 2,6.

Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất C và pic của aciclovir ít nhất là 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của tạp chất F và pic của tạp chất A ít nhất là 1,5; độ phân giải giữa pic của tạp chất K và pic của tạp chất G ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất I với 1,5.

Tạp chất B: Diện tích của pic tạp chất B không được lớn hơn 7 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,7 %).

Tạp chất O: Diện tích của pic tạp chất O không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tạp chất A, G, J, K, N, P: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

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

Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

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

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,03 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 2-[(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl) methoxy]ethyl acetat.

Tạp chất B: 2-amino-1,7-dihydro-6*H*-purin-6-on (guanin).

Tạp chất C: 2-amino-7-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-1,7-dihydro-6*H*-purin-6-on.

Tạp chất F: *N*-[9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6-oxo-6,9-dihydro-1*H*-purin-2-yl]acetamid.

Tạp chất G: 2-[[2-(acetylamino)-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl]methoxy]ethyl acetat.

Tạp chất I: 2-amino-7-[[2-[(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)methoxy]ethoxy]methyl]-1,7-dihydro-6*H*-purin-6-on.

Tạp chất J: 9,9'-[ethylenbis(oxymethylen)]bis(2-amino-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-on).

Tạp chất K: 2,2'-[methylendiimino]bis[9-(2-hydroxyethoxy) methyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-on)].

Tạp chất L: *N*-(9-acetyl-6-oxo-6,9-dihydro-1*H*-purin-2-yl) acetamid (N^2,9-diacetylguanin).

Tạp chất M: 2-[[2-(acetylamino)-6-oxo-1,6-dihydro-7*H*-purin-7-yl]methoxy]ethyl acetat.

Tạp chất N: Chưa xác định cấu trúc.

Tạp chất O: Chưa xác định cấu trúc.

Tạp chất P: 2-amino-9-(2-hydroxyethyl)1,9-dihydro-6*H*-purin-6-on.

Nước

Không được quá 6,0 % (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

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 60 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song làm mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 22,52 mg $C_8H_{11}N_5O_3$.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc chống virus.

Chế phẩm

Kem, thuốc mỡ tra mắt, dung dịch tiêm truyền, hỗn dịch uống, viên nén.

KEM ACICLOVIR
Cremoris Acicloviri

Là thuốc kem dùng ngoài da có chứa aciclovir.
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 aciclovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Kem thuốc có màu trắng hoặc trắng hơi ngà vàng.

Định tính
A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm, có cực đại hấp thụ ở 255 nm và có một vai ở khoảng 274 nm.
B. Trong phần Guanin, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch (2) phải phù hợp về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch (3).

Guanin
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Celulose F_{254}
Dung môi khai triển (1): Ethyl acetat.
Dung môi khai triển (2): Propan-1-ol - amoniac 13,5 M - dung dịch amoni sulfat 5 % (10 : 30 : 60).
Dung dịch (1): Cân một lượng kem đã trộn đều có chứa 30 mg aciclovir vào một ống ly tâm có nút dung tích 10 ml, thêm 3 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và lắc để phân tán kem. Thêm 5 ml hỗn hợp gồm 1 thể tích *cloroform (TT)* và 2 thể tích *propan-1-ol (TT)*, lắc mạnh, ly tâm và pha loãng lớp dung dịch ở trên thành 5 ml với *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, trộn đều, ly tâm và sử dụng lớp dung dịch phía trên.
Dung dịch (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT).*
Dung dịch (3): Hòa tan 6,0 mg aciclovir chuẩn trong 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT).*
Dung dịch (4): Hòa tan 6,0 mg guanin trong 100 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT).*
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký với dung môi khai triển (1) đến khi dung môi đi hết chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, làm khô trong luồng không khí khô và triển khai sắc ký một lần nữa với dung môi khai triển (2) đến khi dung môi đi được 8 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 của dung dịch (1), bất kỳ vết phụ nào tương ứng với vết guanin phải không được có màu đậm màu hơn màu của vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch (4) (1,0 %). Không kể đến bất kỳ vết nào xuất hiện ngay dưới vạch dung môi.

Định lượng
Lắc một lượng kem đã được trộn đều có chứa 7,5 mg aciclovir với 50 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT).* Lắc mạnh với 50 ml *ethyl acetat (TT)*, để lắng cho tách lớp và lấy lớp dung dịch nước bên dưới. Rửa lớp dung môi hữu cơ với 20 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT)*, gộp dịch rửa và lớp nước bên dưới, pha loãng thành 100 ml với *dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT).* Lắc đều và lọc (giấy lọc Whatman GF/F), bỏ 10 ml dịch lọc đầu, lấy chính xác 10 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml, thêm nước vừa đủ đến vạch. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 255 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng hỗn hợp *dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT)* và *nước* (1 : 4) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng aciclovir, $C_8H_{11}N_5O_3$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 562 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 255 nm.

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

Loại thuốc
Thuốc chống virus.

Hàm lượng thường dùng
5 %, tuýp 2 g, 10 g.

VIÊN NÉN ACICLOVIR
Tabellae Acicloviri

Là viên nén chứa aciclovir.
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 aciclovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm, có cực đại hấp thụ ở 255 nm và có một vai ở khoảng 274 nm.
B. Trong phần Guanin, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch (2) phải phù hợp về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch (3).

Guanin
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Celulose F_{254}.
Dung môi khai triển: Propan-1-ol - amoniac 13,5 M - dung dịch amoni sulfat 5 %(10 : 30 : 60).
Dung dịch (1): Cân một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,25 g aciclovir vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, lắc trong 10 min, thêm *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, để yên để lắng những phần nguyên liệu không tan trước khi tiến hành chấm sắc ký.

Dung dịch (2): Pha loãng 1 ml dung dịch (1) thành 10 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT).*
Dung dịch (3): Hòa tan 5,0 mg aciclovir chuẩn trong 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT).*
Dung dịch (4): Hòa tan 5,0 mg guanin trong 100 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (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 khoảng 12 cm. Lấy bản sắc ký ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch (1), bất kỳ vết phụ nào tương ứng với vết guanin phải không được có màu đậm hơn màu của vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch (4) (1,0 %). Không kể đến bất kỳ vết nào xuất hiện ngay dưới vạch dung môi.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (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 bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* (nếu cần). Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 255 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng aciclovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, theo A (1 %, 1 cm), lấy 560 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 255 nm.
Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng aciclovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, 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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: Amoniac 13,5 M - methanol - dicloromethan (2 : 20 : 80).
Dung dịch (1): Lắc một lượng bột viên tương ứng 0,25 g aciclovir với 10 ml *dimethyl sulfoxid (TT)* trong 15 min và lọc.
Dung dịch (2): Pha loãng 0,7 ml dung dịch (1) thành 100 ml bằng *dimethyl sulfoxid (TT).*
Dung dịch (1) và (2) phải sử dụng ngay.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Lấy bản sắc ký ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch (1), bất kỳ vết phụ nào có giá trị R_f lớn hơn giá trị R_f của vết chính, phải không được có màu đậm hơn màu của vết trên sắc ký đồ của dung dịch (2) (0,7 %).

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 khoảng 0,1 g aciclovir cho vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và siêu âm hòa tan trong 15 min. Thêm *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều và lọc. Hút chính xác 15 ml dịch lọc cho vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml *nước* và 5,8 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT),* thêm *nước* vừa đủ đến vạch. Hút chính xác 5 ml dung dịch trên cho vào bình định mức 50 ml, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT* vừa đủ đến vạch và lắc đều. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 255 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng aciclovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, theo A (1 %, 1 cm); lấy 560 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 255 nm.

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

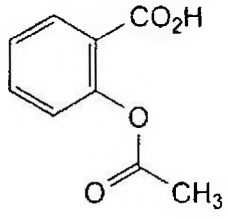
Loại thuốc
Thuốc chống virus.

Hàm lượng thường dùng
200 mg, 400 mg, 800 mg.

ACID ACETYLSALICYLIC

Acidum acetylsalicylicum

Aspirin



$C_9H_8O_4$ P.t.l: 180,2

Acid acetylsalicylic là acid 2-(acetyloxy)benzoic, phải chứa từ 99,5 % đến 101,0 % $C_9H_8O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Tinh thể không màu, bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Khó tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %. Điểm chảy ở khoảng 143 °C (Phụ lục 6.7, phương pháp 3).

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 acid acetylsalicylic chuẩn.

B. Đun sôi 0,2 g chế phẩm với 4 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* trong 3 min, để nguội và thêm 5 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)*. Tủa kết tinh được tạo thành. Tủa sau khi được lọc, rửa với nước và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C, có điểm chảy từ 156 °C đến 161 °C (Phụ lục 6.7).

C. Trong một ống nghiệm, trộn 0,1 g chế phẩm với 0,5 g *calci hydroxyd (TT)*. Đun hỗn hợp và cho khói sinh ra tiếp xúc với miếng giấy lọc đã được tẩm 0,05 ml *dung dịch nitrobenzaldehyd (TT)* sẽ xuất hiện màu vàng ánh lục hoặc xanh lam ánh lục. Làm ẩm miếng giấy lọc với *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*, màu sẽ chuyển thành xanh lam.

D. Hòa tan bằng cách đun nóng khoảng 20 mg tủa thu được từ phép định tính B trong 10 ml *nước* và làm nguội. Dung dịch thu được cho phản ứng (A) của salicylat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 9 ml *ethanol 96 % (TT)*. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (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: *Acid phosphoric - acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - nước* (2 : 400 : 600).

Dung dịch thử: Hoà tan 0,100 g chế phẩm trong *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hoà tan 50,0 mg *acid salicylic (TT)* (tạp chất C) trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hoà tan 10 mg *acid salicylic (TT)* (tạp chất C) trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Hút 1,0 ml dung dịch thu được và 0,2 ml dung dịch thử, thêm pha động vừa đủ 100,0 ml.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan acid acetylsalicylic chuẩn để định tính pic (chứa các tạp chất A, B, D, E và F) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml *acetonitril (TT)* bằng siêu âm.

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 237 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 7 lần thời gian lưu của acid acetylsalicylic.

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

Thời gian lưu tương đối so với acid acetylsalicylic (thời gian lưu khoảng 5 min): Tạp chất A khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất C khoảng 1,3; tạp chất D khoảng 2,3; tạp chất E khoảng 3,2; tạp chất F khoảng 6,0.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của acid acetylsalicylic với pic của tạp chất C ít nhất là 6,0.

Giới hạn:

Tạp chất A, B, C, D, E, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được 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 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 4-hydroxybenzoic.

Tạp chất B: Acid 4-hydroxybenzen-1,3-dicarboxylic (acid 4-hydroxyisophthalic).

Tạp chất C: Acid 2-hydroxybenzencarboxylic (acid salicylic).

Tạp chất D: Acid 2-[[2-(acetyloxy)benzoyl]oxy]benzoic (acid acetylsalicylsalicylic).

Tạp chất E: Acid 2-[(2-hydroxybenzoyl)oxy]benzoic (salsalat, acid salicylsalicylic).

Tạp chất F: 2-(acetyloxy)benzoic anhydrid (acetylsalicylic anhydrid).

Kim loại nặng

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

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 12 ml *aceton (TT)* và pha loãng với *nước* thành 20 ml. Lấy 12 ml dung dịch thu được đem thử theo phương pháp 2. Pha loãng *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT)* bằng hỗn hợp *aceton - nước* (9 : 6) để được dung dịch chì mẫu 1 phần triệu 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 1,000 g chế phẩm trong 10 ml *ethanol 96 % (TT)* trong bình nón nút mài. Thêm 50,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ)*. Đậy nút bình và để yên trong 1 h. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,5 N (CĐ)*, dùng 0,2 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* làm chỉ thị.

Song song làm mẫu trắng.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ)* tương đương với 45,04 mg $C_9H_8O_4$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Hạ nhiệt, giảm đau, kháng viêm.

Chế phẩm
Viên nén, viên nén bao tan trong ruột.

VIÊN NÉN ACID ACETYLSALICYLIC
Tabellae Acidi acetylsalicylici
Viên nén aspirin

Là viên nén chứa acid acetylsalicylic.
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 acid acetylsalicylic, $C_9H_8O_4$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Đun sôi 0,5 g bột viên trong 2 min đến 3 min với 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT)*. Để nguội, thêm *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* cho đến khi thừa acid, sẽ có tủa kết tinh. Lọc lấy tủa, hòa tan tủa trong vài ml *nước*, thêm 2 giọt *dung dịch sắt (III) clorid 0,5 % (TT)* sẽ có màu tím đậm.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 500 ml dung dịch đệm pH 4,5.
Pha dung dịch đệm pH 4,5: Hòa tan 29,9 g *natri acetat (TT)* trong *nước*, thêm 16,6 ml *acid acetic băng (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 10 L.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Lấy một lượng dung dịch hòa tan, lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ ánh sáng ngay lập tức ở bước sóng 265 nm (Phụ lục 4.1) (nếu cần pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để có nồng độ thích hợp), so với mẫu trắng là môi trường hòa tan. Song song đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch acid acetylsalicylic chuẩn có nồng độ tương đương được pha trong môi trường hòa tan. Từ hàm lượng acid acetylsalicylic chuẩn, tính hàm lượng acid acetylsalicylic, $C_9H_8O_4$, có trong dung dịch mẫu thử đã hòa tan.
Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) hàm lượng acid acetylsalicylic, $C_9H_8O_4$, so với hàm lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Giới hạn acid salicylic tự do
Không được quá 3,0 %.

Cân một lượng bột viên tương ứng với 0,2 g acid acetylsalicylic, lắc với 4 ml *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng với *nước* đến 100 ml ở nhiệt độ không quá 10 °C. Lọc ngay bằng giấy lọc và lấy 50 ml dịch lọc vào ống so màu Nessler, thêm vào 1 ml *dung dịch phèn sắt amoni 0,2 % (TT)* mới pha, trộn đều và để yên trong 1 min. Dung dịch này không được có màu tím đậm hơn màu của dung dịch mẫu [gồm 1 ml *dung dịch phèn sắt amoni 0,2 % (TT)* mới pha và hỗn hợp của 3 ml *dung dịch acid salicylic 0,10 % (kl/tt)* mới pha, 2 ml *ethanol 96 % (TT)* và *nước* vừa đủ 50 ml].

Định lượng
Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình, nghiền thành bột mịn, cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,5 g acid acetylsalicylic, thêm 30 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ)* đun sôi nhẹ trong 10 min, rồi chuẩn độ lượng natri hydroxyd thừa bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,5 N (CĐ)*, dùng *dung dịch đỏ phenol (TT)* làm chỉ thị. Song song tiến hành một mẫu trắng như trên. Hiệu số giữa 2 lần chuẩn độ biểu thị lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ)* đã dùng để định lượng.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ)* tương ứng với 45,04 mg $C_9H_8O_4$.

Bảo quản
Trong lọ nút kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc giảm đau salicylat, hạ sốt, chống viêm không steroid, chống kết tập tiểu cầu.

Hàm lượng thường dùng
100 mg, 300 mg, 500 mg.

VIÊN NÉN BAO TAN TRONG RUỘT ACID ACETYLSALICYLIC
Tabellae Acidi acetylsalicylici
Viên bao tan trong ruột aspirin

Là viên nén bao tan trong ruột chứa acid acetylsalicylic.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục Viên bao tan trong ruột (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng acid acetylsalicylic, $C_9H_8O_4$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 300 mg acid acetylsalicylic, đun sôi từ 2 min đến 3 min với 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT)*. Để nguội, thêm *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* cho đến khi thừa acid, sẽ có tủa kết tinh và có mùi acid acetic. Lọc lấy tủa, hòa tủa trong *nước*, dung dịch thu được khi thêm *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)* sẽ có màu tím đậm.

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 acid acetylsalicylic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Giai đoạn trong môi trường acid

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 1000 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 2 h.

Cách tiến hành: Sau thời gian quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan (nếu cần) và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 276 nm với mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch acid acetylsalicylic chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi.

Tính hàm lượng acid acetylsalicylic, $C_9H_8O_4$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_9H_8O_4$ trong acid acetylsalicylic chuẩn.

Yêu cầu: Không được quá 10 % lượng acid acetylsalicylic, $C_9H_8O_4$, so với lượng ghi trên nhãn hòa tan trong 2 h.

Giai đoạn trong môi trường đệm

Tiếp tục ngay sau khi kết thúc giai đoạn trong môi trường acid trên cùng mẫu thử.

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: Đệm phosphat hỗn hợp pH 6,8 (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Thay thế dung dịch acid hydrocloric 0,1 M trong bình thử độ hòa tan bằng 900 ml *đệm phosphat hỗn hợp pH 6,8 (TT)* đã làm nóng trước đến 37 °C ± 0,5 °C. Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan (nếu cần) và đo ngay độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được (dung dịch thử) ở bước sóng 265 nm với mẫu trắng là *đệm phosphat hỗn hợp pH 6.8 (TT)*. So sánh với dung dịch acid acetylsalicylic chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi.

Tính hàm lượng acid acetylsalicylic, $C_9H_8O_4$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_9H_8O_4$ trong acid acetylsalicylic chuẩn.

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

Giới hạn acid salicylic tự do

Không được quá 3,0 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch natri dihydrophosphat 0,05 M được chỉnh đến pH 2,0 bằng acid phosphoric (1 : 3).

Dung môi hòa tan: Acetonotril - acid formic (99 : 1).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 300 mg acid acetylsalicylic vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml *acetonitril (TT)* và 1 ml *acid formic (TT)*, lắc kỹ trong 15 min và thêm *acetonitril (TT)* đến vừa đủ định mức. Trộn đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch acid salicylic chuẩn 0,009 % trong dung môi hòa tan.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa acid salicylic chuẩn 0,009 % và acid acetylsalicylic chuẩn 0,3 % trong dung môi hòa tan.

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 280 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 với dung dịch phân giải, hệ số phân giải giữa hai pic chính không nhỏ hơn 3.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử: Diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với acid salicylic không được lớn hơn diện tích của pic acid salicylic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3,0 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, dung môi hòa tan, điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Giới hạn acid salicylic tự do.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 300 mg acid acetylsalicylic vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml *acetonitril (TT)* và 1 ml *acid formic (TT)*, lắc kỹ trong 15 min và thêm *acetonitril (TT)* đến vừa đủ định mức, trộn đều và lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thu được thành 20,0 ml với dung môi hòa tan.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch acid acetylsalicylic chuẩn 0,075 % trong dung môi hòa tan.

Dung dịch phân giải: Hỗn hợp dung dịch chứa acid salicylic chuẩn 0,0015 % và acid acetylsalicylic chuẩn 0,075 % pha trong dung môi hòa tan.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa hai pic chính không nhỏ hơn 3. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại mẫu chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng acid acetylsalicylic, $C_9H_8O_4$, có trong một viên dựa vào diện tích pic đáp ứng của acid acetylsalicylic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_9H_8O_4$ trong acid acetylsalicylic chuẩn.

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

Loại thuốc
Thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm không steroid, chống kết tập tiểu cầu.

Hàm lượng thường dùng
81 mg, 100 mg, 150 mg.

VIÊN NÉN ASPIRIN VÀ CAFEIN
Tabellae Aspirini et Caffeini

Là viên nén chứa aspirin và cafein.
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 aspirin, $C_9H_8O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng cafein, $C_8H_{10}N_4O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Trong mục Định lượng, hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của hai 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: 500 ml dung dịch đệm acetat 0,05 M pH 4,5 được chuẩn bị như sau: Hòa tan 2,99 g *natri acetat (TT)* và 1,66 ml *acid acetic băng (TT)* trong *nước* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.
Tốc độ quay: 50 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. Tiến hành định lượng aspirin và cafein hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và điều kiện sắc ký như phần Định lượng. Chuẩn bị dung dịch aspirin chuẩn và cafein chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương với nồng độ aspirin và cafein tương ứng trong dung dịch thử.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng aspirin, $C_9H_8O_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.
Không ít hơn 75 % (Q) lượng cafein, $C_8H_{10}N_4O_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng và giới hạn acid salicylic
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 1,0 g *natri pentansulfonat (TT)* và 2,3 g *amoni dihydrophosphat (TT)* trong 850 ml *nước*. Thêm 150 ml *acetonitril (TT)* và điều chỉnh pH đến 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung môi pha mẫu: Hỗn hợp *nước* và *acetonitril* (53 : 46), điều chỉnh pH đến 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng aspirin chuẩn và cafein chuẩn trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,001×A mg aspirin và 0,001×C mg cafein trong 1 ml (trong đó A và C là lượng ghi trên nhãn của asprin và cafein tương ứng trong mỗi viên, tính bằng mg).
Dung dịch chuẩn acid salicylic: Hòa tan một lượng acid salicylic chuẩn trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,005×A mg acid salicylic trong 1 ml (trong đó A là lượng ghi trên nhãn của aspirin trong mỗi viên, tính bằng mg).
Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng acid salicylic chuẩn trong dung dịch chuẩn để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,0001×A mg acid salicylic trong 1 ml (trong đó A là lượng ghi trên nhãn của aspirin trong mỗi viên, tính bằng mg).
Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1 viên vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha mẫu và lắc kỹ. Thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc và bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml và thêm dung môi pha mẫu vừa đủ.
Điều kiện sắc ký:
Cột thép không gỉ (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (3 - 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải: Thời gian lưu tương đối khoảng 0,2 đối với cafein, 0,7 đối với aspirin và 1,0 đối với acid salicylic. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic aspirin và acid salicylic không dưới 1,5.
Tiến hành sắc ký 6 lần lặp lại đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích mỗi pic aspirin và cafein không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Căn cứ vào diện tích pic acid salicylic thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn acid salicylic, hàm lượng $C_7H_6O_3$ của acid salicylic chuẩn, tính hàm lượng acid salicylic, $C_7H_6O_3$, trong chế phẩm. Chế phẩm không được có quá 3,0 % acid salicylic, $C_7H_6O_3$, so với lượng aspirin ghi trên nhãn.
Căn cứ vào diện tích pic aspirin thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_9H_8O_4$ của asprin chuẩn, tính hàm lượng aspirin, $C_9H_8O_4$, có trong một viên.
Căn cứ vào diện tích pic cafein thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_8H_{10}N_4O_2$ của cafein chuẩn, tính hàm lượng cafein, $C_8H_{10}N_4O_2$, có trong một viên.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Hạ nhiệt giảm đau.

Hàm lượng thường dùng
Aspirin 350 mg và cafein 30 mg.
Aspirin 200 mg và cafein 20 mg.

ACID AMINOCAPROIC
Acidum aminocaproicum



$C_6H_{13}NO_2$ P.t.l.: 131,2

Acid aminocaproic là acid 6-aminohexanoic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_6H_{13}NO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, hoặc tinh thể không màu. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.
Nóng chảy ở nhiệt độ khoảng 205 °C kèm theo sự phân hủy.

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 acid aminocaproic chuẩn.
B. Quan sát sắc ký đồ thu được trong phép thử Các chất dương tính với ninhydrin. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1).
C. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 4 ml hỗn hợp đồng thể tích *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và *nước*. Bốc hơi dung dịch thu được trên cách thủy tới khô. Làm khô cắn trong bình hút ẩm. Hòa tan cắn trong khoảng 2 ml *ethanol (TT)* sôi. Để nguội và để ở nhiệt độ 4 °C đến 8 °C trong 3 h. Lọc dưới áp suất giảm. Rửa cắn với khoảng 10 ml *aceton (TT)* và làm khô ở 60 °C trong 30 min. Nhiệt độ nóng chảy (Phụ lục 6.7) của cắn phải trong khoảng từ 131 °C đến 133 °C.
D. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 0,5 ml *nước*. Thêm 3 ml *dimethylformamid (TT)* và 2 ml *dung dịch acid ascorbic (TT)*. Đun nóng trên cách thủy. Màu vàng cam xuất hiện.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2) và trong (Phụ lục 9.2) khi để yên trong 24 h.

pH
pH dung dịch S từ 7,5 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Độ hấp thụ ánh sáng
A. Độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch S đo ở 287 nm không được quá 0,10 và đo ở 450 nm không được quá 0,03.
B. Để 2,0 g chế phẩm thành một lớp phẳng trong một đĩa nông có đường kính 9 cm, đậy đĩa và để yên ở 98 °C đến 102 °C trong 72 h. Hòa tan chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở 287 nm không được quá 0,15 và ở 450 nm không được quá 0,03.

Các chất dương tính với ninhydrin
Không được quá 0,5 %.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel.
Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - butanol (20 : 20 : 60).
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 acid aminocaproic 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 acid aminocaproic chuẩn và 10 mg leucin 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. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để khô bản mỏng trong luồng khí ấm. Phun *dung dịch ninhydrin (TT)* và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min. Bất kỳ vết phụ nào trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1), không được đậm màu hơn vết thu được trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) cho 2 vết chính tách biệt rõ ràng.

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 2 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.

Định lượng
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 20 ml *acid acetic khan (TT)*. Dùng 0,1 ml *dung dịch tím tinh thể (TT)* làm chỉ thị. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* đến khi dung dịch chuyển từ màu tím ánh lam sang màu xanh lá cây ánh lam.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 13,12 mg $C_6H_{13}NO_2$.

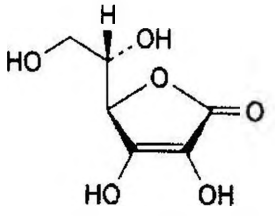
Loại thuốc
Thuốc kháng tiêu fibrin, thuốc cầm máu.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, viên nén.

ACID ASCORBIC

Acidum ascorbicum

Vitamin C, acid L-ascorbic



$C_6H_8O_6$ P.t.l: 176,1

Acid ascorbic là (*5R*)-5-[(*1S*)-1,2-dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5*H*)-on, phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % $C_6H_8O_6$.

Tính chất
Tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, bị biến màu khi tiếp xúc với không khí và ẩm. Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %. Chảy ở khoảng 190 °C kèm phân huỷ.

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 acid ascorbic chuẩn.
B. Hoà tan 0,10 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng ngay thành 100,0 ml với cùng dung môi. Hút 1,0 ml dung dịch mới pha vào 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ngay sau khi pha loãng. Dung dịch chỉ có duy nhất một cực đại hấp thụ ở bước sóng 243 nm. Giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 243 nm nằm trong khoảng từ 545 đến 585.
C. Thêm 0,2 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* và 0,2 ml *dung dịch bạc nitrat 2 % (TT)* vào 1 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), sẽ xuất hiện tủa màu xám.
D. pH của dung dịch S phải từ 2,1 đến 2,6 (Phụ lục 6.2).

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 20 ml bằng cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VN_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng
Từ +20,5° đến +21,5° (Phụ lục 6.4)
Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi để tiến hành thử.

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 - acetonitril (TT_1)* (25 : 75).
Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* vào *nước* sau đó pha loãng thành 175 ml dung dịch bằng *nước*. Đem lọc dung dịch thu được với màng lọc có kích thước lỗ lọc 0,45 µm sau đó pha loãng thành 1000 ml với *nước*.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg tạp chất C chuẩn của acid ascorbic trong pha động và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg tạp chất D chuẩn của acid ascorbic và 5,0 mg acid ascorbic chuẩn trong pha động, thêm 2,5 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động. Trộn 1,0 ml dung dịch thu được với 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1).
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *aminopropylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 45 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2) và (3). Ghi sắc ký đồ với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của acid ascorbic.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định các pic tạp chất C và D.
Thời gian lưu tương đối so với acid ascorbic (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất D khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 1,7.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của acid

ascorbic với pic của tạp chất C ít nhất là 3,0; trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 20 đối với pic của tạp chất C.
Giới hạn:
Tạp chất C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).
Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic của acid ascorbic trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất khác trừ tạp chất C và D: Không được lớn hơn 2 lần diện tích pic của acid ascorbic trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic của acid ascorbic trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 2-furaldehyd.
Tạp chất C: Acid D-*xylo*-hex-2-ulosonic (acid D-sorbosonic).
Tạp chất D: Methyl D-*xylo*-hex-2-ulosonat (methyl D-sorbosonic).
Tạp chất E: Acid oxalic.
Tạp chất F: (5*R*)-5-[(1*R*)-1,2-dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5*H*)-on.
Tạp chất G: Acid (2*R*)-2-[(2*R*)-3,4-dihydroxy-5-oxo-2,5-dihydroxyfuran-2-yl]-2-hydroxyacetic.
Tạp chất H: (2*R*)-2-[(2*R*)-3,4-dihydroxy-5-oxo-2,5-dihydroxyfuran-2-yl]-2-hydroxyacetat.

Acid oxalic
Không được quá 0,2 %.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong 5 ml *nước*. Trung tính hóa bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 70 mg *acid oxalic (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 500 ml với cùng dung môi, dùng 5 ml dung dịch thu được để chuẩn bị mẫu đối chiếu.
Thêm đồng thời vào mỗi dung dịch trên 1 ml *dung dịch acid acetic loãng (TT)* và 0,5 ml *dung dịch calci clorid (TT)*. Để yên trong 1 h. Dung dịch thử không được đục hơn dung dịch đối chiếu.

Đồng
Không được quá 5 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong *dung dịch acid nitric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị các dung dịch chuẩn đồng có nồng độ 0,2; 0,4 và 0,6 phần triệu bằng cách pha loãng *dung dịch đồng mẫu 10 phần triệu Cu (TT)* bằng *dung dịch acid nitric 0,1 M (TT)*.
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 324,8 nm, dùng đèn cathod rỗng đồng làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen. Dùng *dung dịch acid nitric 0,1 M (TT)* để hiệu chỉnh máy về zero.

Sắt
Không được quá 2 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong *dung dịch acid nitric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị các dung dịch chuẩn sắt có nồng độ 0,2; 0,4 và 0,6 phần triệu bằng cách pha loãng *dung dịch sắt mẫu 20 phần triệu Fe (TT)* bằng *dung dịch acid nitric 0,1 M (TT)*.
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 248,3 nm, dùng đèn cathod rỗng sắt làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen. Dùng *dung dịch acid nitric 0,1 M (TT)* để hiệu chỉnh máy về zero.

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.

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

Định lượng
Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 80 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và 10 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)*. Thêm 1 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* cho tới khi xuất hiện màu xanh tím bền vững.
1 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* tương đương với 8,81 mg $C_6H_8O_6$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ẩm, tránh tiếp xúc với kim loại và ánh sáng.

Loại thuốc
Vitamin C. Chất bảo quản (chống oxy hoá).

Chế phẩm
Viên nén, nang, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM ACID ASCORBIC
Injectio Acidi ascorbici
Thuốc tiêm vitamin C

Là dung dịch vô khuẩn của acid ascorbic trong nước để pha thuốc tiêm, có thể thêm các chất bảo quản.
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 acid ascorbic, $C_6H_8O_6$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với hàm lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu hay màu vàng nhạt.

Định tính
A. Lấy một lượng chế phẩm chứa khoảng 50 mg acid ascorbic, thêm 0,2 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và 0,2 ml *dung dịch bạc nitrat 2 % (TT)*. Xuất hiện tủa màu xám đen.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Ethanol 96 % - nước* (120 : 20)
Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm, nếu cần, với *nước* để thu được dung dịch có nồng độ acid ascorbic 0,5 %.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch acid ascorbic chuẩn 0,5 %.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho tới khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.
Vết chính trong sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

pH
Từ 5,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Màu sắc
Nếu cần, pha loãng một thể tích chế phẩm (lấy chính xác) với *nước* để thu được dung dịch có nồng độ 50 mg acid ascorbic/ml. Đo độ hấp thụ của dung dịch này ở bước sóng 420 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm, dùng *nước* làm mẫu trắng.
Độ hấp thụ đo được không quá 0,06.

Acid oxalic
Không được quá 0,3 %.
Dung dịch thử: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm có chứa 250 mg acid ascorbic, nếu cần, pha loãng với *nước* vừa đủ 5 ml, trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M* với giấy quỳ đỏ *(TT)*, thêm 1 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)* và 0,5 ml *dung dịch calci clorid 0,5 M (TT)*. Để yên trong 1 h.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 70 mg *acid oxalic (TT)* trong 500 ml *nước*. Lấy 5 ml dung dịch thu được, thêm 1 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)* và 0,5 ml *dung dịch calci clorid 0,5 M (TT)*. Để yên trong 1 h.
Pha dung dịch thử và dung dịch đối chiếu trong cùng thời gian và cùng điều kiện.
Dung dịch thử không được đục hơn dung dịch đối chiếu.

Định lượng
Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 0,20 đến 0,25 g acid ascorbic, thêm 0,25 ml *dung dịch formaldehyd 1 % (TT)*, 4 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 % (TT)*, 0,5 ml *dung dịch kali iodid 10 % (TT)* và 2 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)*. Định lượng bằng *dung dịch kali iodat 0,1 N (CĐ)* cho đến khi xuất hiện màu lam bền vững. 1 ml *dung dịch kali iodat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 8,806 mg $C_6H_8O_6$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C.

Loại thuốc
Vitamin.

Hàm lượng thường dùng
100 mg/ml, 250 mg/ml, 500 mg/ml.

VIÊN NÉN ACID ASCORBIC
Tabellae Acidi ascorbici
Viên nén vitamin C

Là viên nén chứa acid ascorbic.
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 acid ascorbic, $C_6H_8O_6$, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,10 g acid ascorbic, thêm 10 ml *nước*, lắc kỹ, lọc. Dịch lọc có phản ứng acid với *giấy quỳ (TT)*. Lấy 5 ml dịch lọc thêm 0,5 ml *dung dịch bạc nitrat 2 % (TT)*, xuất hiện tủa xám đen.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Ethanol 96 % - nước* (120 : 20).
Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,05 g acid ascorbic, thêm 10 ml *nước*, lắc kỹ và lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch acid ascorbic chuẩn 0,5 %.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng để khô ngoài không khí ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.
Sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có vết tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

Định lượng
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g acid ascorbic, thêm 30 ml hỗn hợp *nước* đun sôi để nguội và *dung dịch acid acetic 1 M (TT)* (10 : 1), lắc kỹ. Thêm 1 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)*, định lượng bằng *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* cho tới khi xuất hiện màu xanh lam bền vững.

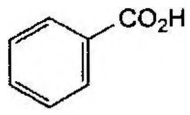
1 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* tương đương với 8,806 mg $C_6H_8O_6$.

Bảo quản
Tránh ẩm và ánh sáng, tránh để tiếp xúc với kim loại.

Loại thuốc
Vitamin.

Hàm lượng thường dùng
100 mg, 500 mg, 1000 mg.

ACID BENZOIC
Acidum benzoicum



$C_7H_6O_2$ P.t.l: 122,1

Acid benzoic là acid benzen carboxylic, phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % $C_7H_6O_2$.

Tính chất
Tinh thể hình kim hay mảnh, không màu hoặc bột kết tinh trắng, không mùi hoặc thoảng mùi cánh kiến trắng. Khó tan trong nước, tan trong nước sôi, dễ tan trong ethanol 96 %, ether và dầu béo.

Định tính
Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
A. Điểm chảy: 121 °C đến 124 °C (Phụ lục 6.7).
B. Dung dịch S phải cho phản ứng (A) của ion benzoat (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).

Các hợp chất dễ bị carbon hóa
Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 5 ml *acid sulfuric (TT),* lắc đều. Sau 5 min, dung dịch thu được không được thẫm màu hơn dung dịch màu chuẩn V_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Các hợp chất dễ bị oxy hóa
Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 10 ml *nước* sôi. Để nguội, lắc đều và lọc. Thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)* và 0,2 ml *dung dịch kali permanganat 0,1 N (CĐ)* vào dịch lọc. Sau 5 min dung dịch vẫn phải còn màu hồng.

Các hợp chất chứa clor
Tất cả dụng cụ thủy tinh phải là loại thủy tinh không có clor và được chuẩn bị sẵn cho thử nghiệm này như sau: Ngâm qua đêm trong *dung dịch acid nitric 35 %*, rửa sạch và làm đầy bằng *nước*.

Dung dịch (1): Hòa tan 6,7 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 40 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và 50 ml *ethanol 96 % (TT)*, pha loãng với *nước* thành 100 ml. Lấy 10,0 ml dung dịch thu được thêm 7,5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và 0,125 g *hợp kim nikel - nhôm (TT)* và đun nóng trên cách thủy trong 10 min. Để nguội đến nhiệt độ phòng, lọc, hứng dịch lọc vào bình định mức 25 ml, rửa ba lần, mỗi lần với 2 ml *ethanol 96 % (TT)*, pha loãng thành 25 ml bằng *nước*.
Dung dịch (2): Chuẩn bị giống như dung dịch (1) nhưng không có chế phẩm.
Trong 4 bình định mức 25 ml, cho riêng rẽ 10 ml dung dịch (1), 10 ml dung dịch (2), 10 ml *dung dịch clorid mẫu 8 phần triệu (TT)* [dung dịch (3)] và 10 ml *nước* [dung dịch (4)]. Thêm vào mỗi bình 5 ml *dung dịch phèn sắt amoni (TT)*. Thêm từng giọt, vừa thêm vừa lắc, 2 ml *acid nitric (TT)* và 5 ml *dung dịch thủy ngân (II) thiocyanat (TT)*. Lắc kỹ, thêm *nước* đến định mức và để trong cách thủy ở 20 °C trong 15 min. Đo độ hấp thụ ở bước sóng 460 nm (Phụ lục 4.1) của dung dịch (1), dùng dung dịch (2) làm mẫu trắng và độ hấp thụ của dung dịch (3), dùng dung dịch (4) làm mẫu trắng.
Độ hấp thụ của dung dịch (1) không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch (3) (300 phần triệu).

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 2. Dùng hỗn hợp gồm 5 ml *ethanol 96 % (TT)*, 5 ml *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* và 2 ml dung dịch S để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

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 0,200 g chế phẩm, hòa tan trong 20 ml *ethanol 96 % (TT)*, thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ phenol (TT)*, chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* cho đến khi màu chuyển từ vàng sang đỏ tím.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 12,21 mg $C_7H_6O_2$.

Bảo quản
Trong chai lọ nút kín.

Loại thuốc
Kháng nấm, chất bảo quản chống vi sinh vật.

THUỐC MỠ BENZOSALI
Unguentum Benzosalicylici

Là thuốc mỡ dùng ngoài da có chứa acid benzoic và acid salicylic trong các chất nhũ hóa thích hợp.

Công thức

Acid benzoic (bột mịn)	60 g
Acid salicylic (bột mịn)	30 g
Tá dược nhũ hóa vừa đủ	1000 g

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 acid benzoic, $C_7H_6O_2$, từ 5,7 đến 6,3 % (kl/kl).

Hàm lượng acid salicylic, $C_7H_6O_3$, từ 2,7 đến 3,3 % (kl/kl).

Tính chất

Thuốc mỡ màu trắng đục.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.

Dung môi khai triển: *Toluen - acid acetic băng* (8 : 2)

Dung dịch thử: Đun nóng nhẹ 1,0 g chế phẩm với 10 ml *cloroform (TT)*, để nguội, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch có chứa acid benzoic 0,6 % và acid salicylic 0,3 % trong *cloroform (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl các dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, làm khô bản mỏng ở ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Các vết trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu phải giống nhau về giá trị R_f và màu sắc. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu có 2 vết tách ra rõ ràng.

Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu đều cho một vết huỳnh quang xanh lơ có cùng giá trị R_f và màu sắc.

Phun *dung dịch sắt (III) clorid 5,0 % (TT)* lên bản mỏng. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu đều cho một vết màu tía, tương ứng với vị trí của vết huỳnh quang xanh lơ đã quan sát thấy dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm, có cùng giá trị R_f và màu sắc.

Định lượng

Acid benzoic: Lấy 2 g chế phẩm cho vào bình nón dung tích 300 ml, thêm 150 ml *nước*, đun nóng cho chảy rồi chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*, dùng *dung dịch phenolphtalein (TT)* làm chỉ thị. Giữ lại dung dịch này để định lượng acid salicylic.

Sau khi trừ 1 ml đối với mỗi lượng 13,81 mg của $C_7H_6O_3$ tìm thấy trong định lượng acid salicylic, mỗi ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương ứng với 12,21 mg $C_7H_6O_2$.

Acid salicylic: Làm nguội dung dịch đã chuẩn độ xong ở phần định lượng acid benzoic. Lọc qua giấy lọc đã thấm *nước* vào bình định mức 250 ml, thêm khoảng 20 ml *nước* vào bình nón, tráng kỹ và lọc tiếp vào bình định mức trên, làm như vậy 2 lần nữa, tập trung dịch lọc vào bình định mức, thêm *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lấy chính xác 5 ml dung dịch thu được vào bình định mức 50 ml, thêm *dung dịch sắt (III) clorid 0,1 %* trong *dung dịch acid nitric 0,1 %* vừa đủ đến vạch. Lọc (nếu cần) để loại khói mù trong bình, rồi đo độ hấp thụ của dung dịch này ở bước sóng cực đại 530 nm (Phụ lục 4.1), dùng *dung dịch sắt (III) clorid 0,1 %* trong *dung dịch acid nitric 0,1 %* làm mẫu trắng. Song song tiến hành đo độ hấp thụ của dung dịch chuẩn được pha như sau: Lấy chính xác 5 ml dung dịch acid salicylic 0,024 % cho vào bình định mức 50 ml, thêm *dung dịch sắt (III) clorid 0,1 %* trong *dung dịch acid nitric 0,1 %* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc (nếu cần) để loại bỏ khói mù trong bình.

Tính hàm lượng của acid salicylic, $C_7H_6O_3$, dựa theo độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_7H_6O_3$ trong dung dịch chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, ở nơi mát.

ACID BORIC

Acidum boricum

H_3BO_3 P.t.l: 61,8

Acid boric phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % H_3BO_3.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, mảnh, bóng, không màu, dính tay khi sờ hoặc tinh thể trắng. Tan trong nước và ethanol 96 %, dễ tan trong nước sôi và glycerin 85 %.

Định tính

A. Hòa tan 0,1 g chế phẩm bằng cách đun nóng nhẹ trong 5 ml *methanol (TT)*, thêm 0,1 ml *acid sulfuric (TT)*. Đốt, dung dịch cho ngọn lửa màu xanh lá.

B. Dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) có phản ứng acid.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 3,3 g chế phẩm trong 80 ml *nước* sôi, để nguội và pha loãng thành 100 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)*.

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 3,8 đến 4,8 (Phụ lục 6.2).

Độ tan trong ethanol 96 %

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *ethanol 96 % (TT)* sôi. Dung dịch thu được không được đục hơn hỗn dịch chuẩn số II (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất hữu cơ

Chế phẩm không được biến thành đen khi làm nóng liên tục tới đỏ.

Sulfat
Không được quá 0,045 % (Phụ lục 9.4.14).
Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Kim loại nặng
Không được quá 15 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 12 ml dung dịch S và tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng hỗn hợp gồm 2,5 ml *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* và 7,5 ml *nước* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Định lượng
Hòa tan 1,000 g chế phẩm bằng cách làm nóng trong 100 ml *nước* có chứa 15 g *manitol (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ)* cho tới khi xuất hiện màu hồng, dùng 0,5 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ)* tương đương với 61,80 mg H_3BO_3.

DUNG DỊCH ACID BORIC 3 %
Solutio Acidi borici 3 %

Là dung dịch dùng tại chỗ của acid boric trong nước.

Công thức điều chế

Acid boric	3 g
Nước tinh khiết vđ	100 ml

Hòa tan acid boric trong nước sôi, để nguội, thêm nước vừa đủ 100 ml. Lọc.
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 acid boric, H_3BO_3, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu, không mùi, có phản ứng hơi acid

Định tính
A. Lấy 3 ml chế phẩm vào một bát sứ nhỏ, đun trong cách thủy đến cắn. Thêm vào cắn 5 ml *methanol (TT)*, khuấy cho tan (có thể đun trên cách thủy nếu cần). Thêm 0,1 ml *acid sulfuric (TT)* và đốt. Ngọn lửa thu được có viền màu xanh lá.
B. Lấy 5 ml chế phẩm, thêm 1 giọt *dung dịch da cam methyl (TT)*, dung dịch có màu vàng. Thêm 5 ml *glycerin (TT)*, màu chuyển sang đỏ cam.

Định lượng
Lấy chính xác 5 ml chế phẩm, thêm 20 ml *glycerin (TT)* đã được trung tính trước [dùng *dung dịch phenolphtalein (TT)* làm chỉ thị] và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* cho tới khi xuất hiện màu hồng. Thêm 5 ml *glycerin (TT)* đã trung tính trước với *dung dịch phenolphtalein (TT)*, nếu màu hồng biến mất thì tiếp tục chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* cho tới khi xuất hiện màu hồng bền vững.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương ứng với 6,18 mg H_3BO_3.

Giới hạn nhiễm khuẩn
Chế phẩm phải đạt yêu cầu về giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6).
Nếu dùng để rửa mắt, chế phẩm phải vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Bảo quản
Đựng trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Sát khuẩn tại chỗ.

THUỐC MỠ ACID BORIC 10 %
Unguentum Acidi borici 10 %

Là thuốc mỡ dùng ngoài da có chứa acid boric.
Acid boric phải được tán thành bột mịn qua rây số 125 trước khi pha chế.

Công thức

Acid boric (tán rất mịn)	10 g
Tá dược nhũ hóa vừa đủ	100 g

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 acid boric, H_3BO_3, từ 9,0 % đến 11,0 %.

Tính chất
Thuốc mỡ màu trắng hoặc vàng nhạt.

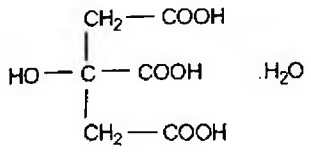
Định tính
Lấy 1 g chế phẩm cho vào một bát sứ, thêm 4 ml *ethanol (TT)* và 1 giọt *acid sulfuric đậm đặc (TT)*. Châm lửa đốt (vừa đốt vừa khuấy bằng một đũa thủy tinh). Ngọn lửa có viền màu xanh lá.

Định lượng
Cân chính xác khoảng 1,0 g chế phẩm cho vào cốc có mỏ, thêm 20 ml *nước* và 20 ml *glycerin (TT)* đã được trung tính trước với *dung dịch phenolphtalein (TT)* làm chỉ thị. Đun cách thủy cho tan, lắc đều. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đến khi xuất hiện màu hồng bền vững [*dung dịch phenolphtalein (TT)* làm chỉ thị].
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 6,18 mg H_3BO_3.

Bảo quản
Trong lọ thủy tinh hay bình sứ, nút kín.

ACID CITRIC NGẬM MỘT PHÂN TỬ NƯỚC

Acidum citricum monohydricum



$C_6H_8O_7.H_2O$ P.t.l: 210,1

Acid citric ngậm một phân tử nước là acid 2-hydroxy-propan-1,2,3-tricarboxylic, phải chứa từ 99,5 % đến 101,0 % $C_6H_8O_7$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể hay dạng hạt không màu. Lên hoa. Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, hơi tan trong 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 acid citric monohydrat chuẩn, đo sau khi mẫu thử và chuẩn được sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 2 h.
B. Hòa tan 1 g chế phẩm trong 10 ml *nước*, dung dịch thu được phải có pH nhỏ hơn 4 (Phụ lục 6.2).
C. Thêm khoảng 5 mg chế phẩm vào hỗn hợp gồm 1 ml *anhydrid acetic (TT)* và 3 ml *pyridin (TT)*. Màu đỏ xuất hiện.
D. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 5 ml *nước*, trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* (khoảng 7 ml), thêm 10 ml *dung dịch calci clorid (TT)*, đun sôi, kết tủa trắng được tạo thành.
E. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Nước.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong *nước* 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 V_7, VN_7 hay VL_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Chất dễ bị carbon hóa

Cho 1,0 g chế phẩm vào ống nghiệm, thêm 10 ml *acid sulfuric (TT)*, đun ngay hỗn hợp trong cách thủy ở 90 °C ± 1 °C trong 1 h. Làm nguội thật nhanh, dung dịch không được có màu đậm hơn màu của hỗn hợp gồm 1 ml dung dịch gốc màu đỏ và 9 ml dung dịch gốc màu vàng (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Acid oxalic

Không được quá 0,036 %, tính theo acid oxalic khan.
Hòa tan 0,80 g chế phẩm trong 4 ml *nước*. Thêm 3 ml *acid hydrocloric (TT)* và 1 g *kẽm (TT)* dạng hạt, đun sôi 1 min và để yên trong 2 min. Chuyển lớp dung dịch ở phía trên vào một ống nghiệm có chứa 0,25 ml *dung dịch phenylhydrazin hydroclorid 1 %*, đun đến sôi. Làm nguội nhanh rồi chuyển dung dịch sang một ống đong có chia vạch. Thêm đồng lượng thể tích *acid hydrocloric (TT)*, 0,25 ml *dung dịch kali fericyanid 5 %*, lắc đều và để yên 30 min. Dung dịch không được có màu hồng đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị đồng thời và tương tự như dung dịch thử, dùng 4 ml *dung dịch acid oxalic 0,01 %*.

Sulfat

Không được quá 0,015 % (Phụ lục 9.4.14).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 15 ml với cùng dung môi và tiến hành thử.

Nhôm

Không được quá 0,2 phần triệu (Phụ lục 9.4.9).
Nếu chế phẩm được dùng để pha chế dung dịch thẩm tách thì phải đạt phép thử này.
Dung dịch thử: Hòa tan 20 g chế phẩm trong 100 ml *nước*, thêm 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Hỗn hợp gồm 2 ml *dung dịch nhôm mẫu 2 phần triệu Al (TT)*, 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT)* và 98 ml *nước*.
Dung dịch mẫu trắng: Hỗn hợp gồm 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT)* và 100 ml *nước*.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 5,0 g chế phẩm (bằng cách chia thành phần nhỏ) trong 39 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT), pha loãng thành 50 ml bằng *nước*. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Từ 7,5 % đến 9,0 % (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.

Nội độc tố vi khuẩn

Dưới 0,5 EU/mg (Phụ lục 13.2).
Nếu chế phẩm được dùng để pha chế các dạng thuốc tiêm mà không có phương pháp nào khác để loại nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu này. Dưới 0,5EU/mg (Phụ lục 13.2).

Định lượng

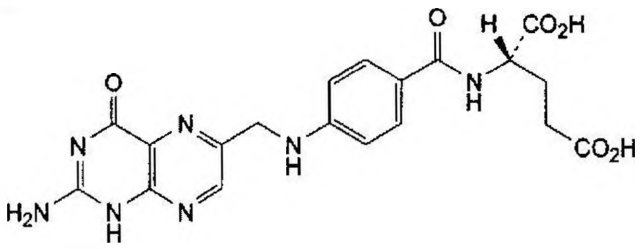
Hòa tan 0,550 g chế phẩm trong 50 ml *nước*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ)*, dùng 0,5 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ)* tương đương với 64,03 mg $C_6H_8O_7$.

Bảo quản

Trong lọ kín.

ACID FOLIC

Acidum folicum



$C_{19}H_{19}N_7O_6$ P.t.l: 441,4

Acid folic là acid (2*S*)-2-[[4-[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydropteridin-6-yl) methyl] amino] benzoyl] amino] pentandioic, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{19}N_7O_6$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng nhạt hoặc vàng cam. Thực tế không tan trong nước và hầu hết các dung môi hữu cơ, tan trong các dung dịch acid và kiềm loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: A, C.

A. Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4): Từ +18° đến +22° (tính theo chế phẩm khan).

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - propanol - ethanol 96 % (20 : 20 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - amoniac đậm đặc* (9 : 2) rồi pha loãng thành 100 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg acid folic chuẩn trong hỗn hợp *methanol - amoniac đậm đặc* (9 : 2) rồi pha loãng thành 100 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí và soi dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với vết chính thu được trên sắc ký đồ từ dung dịch đối chiếu về vị trí, kích thước và màu sắc.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch có chứa kali dihydrophosphat 1,116 % và dikali hydrophosphat 0,550 % (12 : 88).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch natri carbonat 2,86 %* và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,100 g acid folic chuẩn trong 5 ml *dung dịch natri carbonat 2,86 %* và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg *acid pteroic (TT)* trong 5 ml *dung dịch natri carbonat 2,86 %* và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Trộn 1,0 ml dung dịch thu được với 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 10,0 mg *acid N-(4-aminobenzoyl)-L-glutamic (TT)* trong 1 ml *dung dịch natri carbonat 2,86 %* và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 12,0 mg *acid pteroic (TT)* trong 1 ml *dung dịch natri carbonat 2,86 %* và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh B (octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký lỏng, hạt tròn, 5 µm), diện tích bề mặt 350 m^2/g, kích thước lỗ xốp 10 nm, hàm lượng carbon 12,5 %.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 0,6 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu (3), (4), (5) trong khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của acid folic.

Thời gian lưu tương đối so với acid folic (thời gian lưu khoảng 8,5 min): Tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất B khoảng 0,6; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 1,27; tạp chất D khoảng 1,33; tạp chất F khoảng 2,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của acid folic và acid pteroic (tạp chất D) ít nhất là 4,0.

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

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào tương ứng với tạp chất A không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,5%).

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào tương ứng với tạp chất D không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) (0,6 %).

Diện tích của các pic tạp chất khác ngoài pic chính và các pic tương ứng với tạp chất A, tạp chất D không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Tổng diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào khác ngoài pic chính và các pic tương ứng với tạp chất A, tạp chất D không được lớn hơn hai lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).
Bỏ qua những pic của dung môi và các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid (2*S*)-2-[(4-aminobenzoyl)amino]pentandioic (acid *N*-(4-aminobenzoyl)-L-glutamic).
Tạp chất B: 2,5,6-triaminopyrimidin-4(1*H*)-on.
Tạp chất C: Acid (2*S*)-2-[[4-[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydro-pteridin-7- yl)methyl]amino]benzoyl]amino] pentandioic (acid isofolic).
Tạp chất D: Acid 4-[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydrop-teridin-6-yl) methyl]amino]benzoic (acid pteroic).
Tạp chất E: Acid (2*S*)-2-[[4-[bis[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydro-pteridin-6-yl)methyl]amino]benzoyl]amino] pentandioic (acid 6-pterinylfolic).
Tạp chất F: 2-amino-7-(cloromethyl)pteridin-4(1*H*)-on.

Nước
Từ 5,0 % đến 8,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,150 g chế phẩm.

Tro sulfat
Không được quá 0,2 % (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 dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng của $C_{19}H_{19}N_7O_6$ trong chế phẩm dựa trên diện tích pic của acid folic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của acid folic chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Ngăn ngừa và điều trị bệnh thiếu máu.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN ACID FOLIC
Tabellae Acidi folici

Là viên nén chứa acid folic.
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 acid folic, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Amoniac 13,5 M - propanol - ethanol 96 % (20 : 20 : 60).
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với 0,5 mg acid folic trong 1 ml hỗn hợp gồm 1 thể tích *amoniac 13,5 M (TT)* và 9 thể tích *methanol (TT)*. Ly tâm và lấy dung dịch trong để chấm sắc ký.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch acid folic chuẩn 0,05 % trong hỗn hợp gồm 2 thể tích *amoniac 13,5 M (TT)* và 9 thể tích *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 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 và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.
Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc huỳnh quang và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Sản phẩm phân hủy
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Tiến hành thử nghiệm trong điều kiện tránh ánh sáng.
Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,05 M (TT) đã được điều chỉnh đến pH 5,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,5 mg/ml *acid 4-aminobenzoic (TT)* và 2,0 mg/ml acid *N-(4-aminobenzoyl)-L-glutamic (TT)* trong pha động.
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 5,0 mg acid folic với 50,0 ml pha động, ly tâm và sử dụng dung dịch trong.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm) (cột Spherisorb ODS1 là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 269 nm.
Tốc độ dòng: 2 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, hệ số phân giải giữa 2 pic tương ứng với acid *N*-(4-aminobenzoyl)-L-glutamic và acid 4-aminobenzoic không được nhỏ hơn 3.
Diện tích của các pic tương ứng với acid 4-amino-benzoic và acid *N*-(4-aminobenzoyl)-L-glutamic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được lớn hơn diện tích của các pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ đồng đều hàm lượng
Viên nén chứa ít hơn 2 mg acid folic phải đáp ứng yêu cầu "Độ đồng đều hàm lượng" (Phụ lục 11.2).
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Pha động: Hỗn hợp *dung dịch kali dihydrophosphat 0,05 M (TT)* và *acetonitril (TT)* (93 : 7) được điều chỉnh đến pH 6,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)*.

Dung dịch chuẩn: Thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,5 M (TT)* vào 5,0 ml dung dịch acid folic chuẩn 0,0020 % trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch thử: Lắc 1 viên với 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và thêm vừa đủ pha động để được dung dịch có nồng độ acid folic 0,001 %. Ly tâm và sử dụng dung dịch trong.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm) (cột Spherisorb ODS1 là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 283 nm.
Tốc độ dòng: 2 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng acid folic, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, trong từng viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{19}H_{19}N_7O_6$ trong acid folic chuẩn.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Viên nén chứa 2 mg acid folic hoặc nhiều hơn
Dung dịch chuẩn: Pha loãng 5,0 ml dung dịch acid folic chuẩn 0,020 % trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Lắc một lượng bột viên (cân chính xác) tương ứng khoảng 20 mg acid folic với 50 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, pha loãng bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* thành 100,0 ml, ly tâm và pha loãng 5,0 ml dịch trong thành 100,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký: Như mô tả trong mục Độ đồng đều hàm lượng.
Tính hàm lượng acid folic, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{19}H_{19}N_7O_6$ trong acid folic chuẩn.
Viên nén chứa ít hơn 2 mg acid folic
Lấy giá trị trung bình của 10 viên trong phép thử Độ đồng đều hàm lượng.

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

Loại thuốc
Vitamin.

Hàm lượng thường dùng
0,4 mg, 0,8 mg, 1 mg, 5 mg.

ACID HYDROCLORIC
Acidum hydrochloricum

HCl P.t.l: 36,46

Acid hydrocloric phải chứa từ 35,0 % đến 39,0 % (kl/kl) HCl.

Tính chất
Chất lỏng trong và không màu, bốc khói. Hòa trộn ở bất kỳ tỷ lệ nào với nước.
Có tỷ trọng tương đối khoảng 1,18.

Định tính
A. Pha loãng chế phẩm với *nước*, dung dịch thu được có pH nhỏ hơn 4 (Phụ lục 6.2).
B. Chế phẩm phải cho phản ứng của ion clorid (Phụ lục 8.1).
C. Chế phẩm phải đáp ứng giới hạn hàm lượng HCl trong phần Định lượng.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Thêm 8 ml *nước* vào 2 ml chế phẩm, dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Clor tự do
Không được quá 4 phần triệu.
Thêm 100 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, 1 ml *dung dịch kali iodid 10 % (TT)* và 0,5 ml *dung dịch hồ tinh bột không có iodid (TT)* mới pha vào 15 ml chế phẩm. Để yên trong tối 2 min. Bất kỳ màu xanh nào xuất hiện cũng phải biến mất khi thêm 0,2 ml *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ)*.

Sulfat
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).
Thêm 10 mg *natri hydrocarbonat (TT)* vào 6,4 ml chế phẩm và bốc hơi đến khô trên cách thủy. Hòa tan cắn trong 15 ml *nước* và tiến hành thử.

Kim loại nặng
Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan cắn thu được trong phần Cắn sau khi bay hơi trong 1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và pha loãng thành 25 ml bằng *nước*. Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 20 ml bằng *nước*.
Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Cắn sau khi bay hơi
Không được quá 0,01 %.
Làm bay hơi 100,0 g chế phẩm trên cách thủy tới khô, và sấy ở 100 °C - 105 °C. Khối lượng cắn thu được không được quá 10 mg.

Định lượng
Cân chính xác bình nón nút mài có chứa 30 ml *nước*. Thêm

vào 1,5 ml chế phẩm và cân lại. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ)*, dùng *dung dịch đỏ methyl (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ)* tương đương với 36,46 mg HCl.

Bảo quản
Trong lọ thủy tinh hoặc làm bằng vật liệu trơ, đậy kín và ở nhiệt độ không quá 30 °C.

ACID HYDROCLORIC LOÃNG
Acidum hydrochloricum dilutum

HCl P.t.l: 36,46

Acid hydrocloric loãng phải chứa từ 9,5 % đến 10,5 % (kl/kl) HCl.
Acid hydrocloric loãng được điều chế bằng cách thêm 274 g acid hydrocloric đậm đặc vào 726 g nước và trộn đều.

Định tính
A. Acid hydrocloric loãng có pH nhỏ hơn 4 (Phụ lục 6.2).
B. Chế phẩm phải cho phản ứng của ion clorid (Phụ lục 8.1).
C. Chế phẩm phải đáp ứng giới hạn hàm lượng HCl trong phần Định lượng.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Chế phẩm phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Clor tự do
Không được quá 1 phần triệu.
Thêm 50 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, 1 ml *dung dịch kali iodid 10 % (TT)* và 0,5 ml *dung dịch hồ tinh bột không có iodid (TT)* mới pha vào 60 ml chế phẩm. Để yên trong tối 2 min. Bất kỳ màu xanh nào xuất hiện cũng phải biến mất khi thêm 0,2 ml *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ)*.

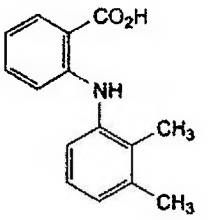
Sulfat
Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).
Thêm 10 mg *natri hydrocarbonat (TT)* vào 26 ml chế phẩm và bốc hơi đến khô trên cách thủy. Hòa tan cắn trong 15 ml *nước* và tiến hành thử.

Kim loại nặng
Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan cắn thu được trong phần Cắn sau khi bay hơi trong 1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và pha loãng thành 25 ml bằng *nước*. Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 20 ml bằng *nước*.
Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Cắn sau khi bay hơi
Không được quá 0,01 %.
Làm bay hơi 100,0 g chế phẩm trên cách thủy tới khô, và sấy ở 100 °C đến 105 °C. Khối lượng cắn thu được không được quá 10 mg.

Định lượng
Thêm 30 ml *nước* vào 6,00 g chế phẩm. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ)*, dùng *dung dịch đỏ methyl (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ)* tương đương với 36,46 mg HCl.

ACID MEFENAMIC
Acid mefenamicum



$C_{15}H_{15}NO_2$ P.t.l: 241,3

Acid mefenamic là acid 2-[(2,3-dimethylphenyl)amino] benzoic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{15}H_{15}NO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột vi tinh thể màu trắng hay gần như trắng. Đa hình.
Thực tế không tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 % và methylen clorid. Tan trong dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

Định tính
Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của acid mefenamic chuẩn. Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và acid mefenamic chuẩn trong *ethanol 96 % (TT)*, bốc hơi đến khô, ghi phổ mới của các cắn thu được.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Tetrahydrofuran - dung dịch amoni dihydrophosphat pH 5,0 - acetonitril (TT_1)* (14 : 40 : 46).
Dung dịch amoni dihydrophosphat pH 5,0: Hòa tan 5,75 g *amoni dihydrophosphat (TT)* vào 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng *dung dịch amoniac 2 M (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50 mg *acid 2-clorobenzoic (TT)* (tạp chất C) và 50 mg *acid benzoic (TT)* (tạp chất D) trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung

môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10,0 mg tạp chất A chuẩn của acid mefenamic bằng pha động 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 pha động. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 20,0 mg *acid benzoic (TT)* bằng pha động và pha loãng thành 1000,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
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: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của acid mefenamic.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic các tạp chất C và D.
Thời gian lưu tương đối so với acid mefenemic (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất C khoảng 0,3; tạp chất D khoảng 0,35; tạp chất A khoảng 0,5.
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 C với pic của tạp chất D ít nhất là 3,0; trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic chính.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất C là 5,9; tạp chất D là 4,0.
Tạp chất C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).
Tạp chất A: Diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (100 phần triệu).
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 %); bỏ qua pic của tạp chất A.
Ghi chú:
Tạp chất A: 2,3-dimethylanilin.
Tạp chất B: *N*-(2,3-dimethylphenyl)-2-[(2,3-dimethylphenyl) amino]benzamid.
Tạp chất C: Acid 2-clorobenzoic.
Tạp chất D: Acid benzoic.
Tạp chất E: 2,3-dimethyl-*N*-phenylanilin.

Đồng
Không được quá 10 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Lấy 1,00 g chế phẩm vào trong một chén nung, làm ẩm bằng *acid sulfuric (TT)*, đun nóng cẩn thận trên ngọn lửa trong 30 min và sau đó nung từ từ đến 650 °C. Tiếp tục nung đến khi màu đen biến mất. Để nguội, hòa tan cắn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dãy dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị dãy các dung dịch đối chiếu, dùng *dung dịch đồng chuẩn (0,1 % Cu)*, pha loãng bằng *dung dịch acid nitric 0,1 M (TT)*.
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 324,8 nm, dùng đèn cathod rỗng đồng làm nguồn bức xạ và ngọn lửa là không khí - acetylen.

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 bằng cách lắc siêu âm khoảng 0,200 g chế phẩm trong 100 ml *ethanol (TT)* ấm đã được trung hòa trước với chỉ thị là *dung dịch đỏ phenol (TT)*, thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ phenol (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 24,13 mg $C_{15}H_{15}NO_2$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, để nơi mát.

Loại thuốc
Thuốc giảm đau, chống viêm.

Chế phẩm
Viên nén, nang.

VIÊN NÉN ACID MEFENAMIC
Tabellae Acidi mefenamici

Là viên nén chứa acid mefenamic.
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 acid mefenamic, $C_{15}H_{15}NO_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Độ nhớt
Xem phần trên.

Tính chất của phim
Xem phần trên.

Độ tan của phim
Lấy một mảnh phim thu được trong phép thử Tính chất của phim và cho vào bình nón có chứa *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* rồi khuấy. Mảnh phim không tan trong vòng 2 h. Lấy một mảnh phim khác cho vào bình nón có chứa *dung dịch đệm phosphat pH 6,8 (TT)* rồi khuấy. Mảnh phim tan trong vòng 1 h.

ACID METHACRYLIC VÀ METHYL METHACRYLAT ĐỒNG TRÙNG HỢP (1 : 2)

Acidi methacrylici et methylis methacrylatis polymerisatum (1 : 2)

Acid methacrylic và methyl methacrylat đồng trùng hợp có khối lượng phân tử tương đối trung bình khoảng 135 000. Tỷ lệ nhóm carboxylic so với nhóm ester khoảng 1 : 2.

Hàm lượng
Từ 27,6 % đến 30,7 % đơn vị acid methacrylic (tính theo chế phẩm đã làm khô).

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng, trơn chảy rất tốt.
Thực tế không tan trong nước và ethyl acetat, dễ tan trong ethanol khan, 2-propanol và dung dịch natri hydroxyd 1 M.

Định tính
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của acid methacrylic và methyl methacrylat đồng trùng hợp (1 : 2).
B. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu về giới hạn Hàm lượng.

Độ nhớt
Từ 50 mPa·s đến 200 mPa·s (Phụ lục 6.3, phương pháp III). Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 37,5 g chế phẩm đã làm khô trong một hỗn hợp gồm 7,9 g *nước* và 254,6 g *2-propanol (TT)*. Xác định độ nhớt ở 20 °C sử dụng nhớt kế quay với tốc độ trượt là 10 s^{-1}.

Tính chất của phim
Nhỏ 1 ml dung dịch thu được trong phép thử Độ nhớt lên một đĩa thủy tinh và để khô. Một lớp phim giòn, trong suốt được hình thành.

Methyl methacrylat và acid methacrylic tự do
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - dung dịch đệm phosphat pH 2,0 (30 : 70).
Dung dịch mẫu trắng: Trộn đều 50,0 ml *methanol (TT)* và 25,0 ml pha động.
Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 50,0 ml *methanol (TT)* và 25,0 ml pha động.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg acid methacrylic chuẩn và 10 mg methyl methacrylat chuẩn trong *methanol (TT)* rồi pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 0,1 ml dung dịch này thành 50,0 ml với *methanol (TT)* rồi trộn với 25,0 ml pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Tốc độ dòng: 2,5 ml/min.
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 202 nm.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic methyl methacrylat và pic acid methacrylic không được nhỏ hơn 2,0. Sắc ký đồ của dung dịch mẫu trắng không được có các pic có thời gian lưu tương ứng với acid methacrylic và methyl methacrylat.
Giới hạn: Tổng hàm lượng methyl methacrylat và acid methacrylic tự do không được quá 0,1 %.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 105 °C, 6 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 1,000 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 40 ml *nước* và 60 ml *2-propanol (TT)*. Vừa khuấy vừa chuẩn độ chậm bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ)*, dùng *dung dịch phenolphthalein (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ)* tương đương với 43,05 mg $C_4H_6O_2$ (đơn vị acid methacrylic).

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

Công dụng
Tá dược.

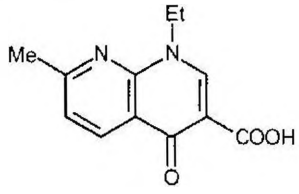
CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU
Các đặc tính sau có thể liên quan đến việc sử dụng acid methacrylic và methyl methacrylat đồng trùng hợp (1 : 2) làm tá dược bao kháng dịch vị:

Độ nhớt
Xem phần trên.

Tính chất của phim
Xem phần trên.

Độ tan của phim
Lấy một mảnh phim thu được trong phép thử Tính chất của phim và cho vào bình nón có chứa *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* rồi khuấy. Mảnh phim không tan trong vòng 2 h. Lấy một mảnh phim khác cho vào bình nón có chứa *dung dịch đệm phosphat pH 6,8 (TT)* rồi khuấy. Mảnh phim không tan trong vòng 2 h. Lấy một mảnh phim khác cho vào bình nón có chứa *dung dịch đệm phosphat 0,2 M pH 7,5 (TT)* rồi khuấy. Mảnh phim tan trong vòng 1 h.

ACID NALIDIXIC
Acidum nalidixicum



$C_{12}H_{12}N_2O_3$ P.t.l: 232,2

Acid nalidixic là acid 1-ethyl-7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxylic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{12}H_{12}N_2O_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng ngà hay vàng nhạt. Thực tế không tan trong nước, tan trong dicloromethan, khó tan trong aceton và ethanol 96 %, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.
Nóng chảy ở khoảng 230 °C.

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 acid nalidixic chuẩn.
B. Hòa tan 12,5 mg chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng 230 nm đến 350 nm cho 2 cực đại hấp thụ ở 258 nm và 334 nm. Tỷ lệ giữa độ hấp thụ đo được ở bước sóng 258 nm và 334 nm phải từ 2,2 đến 2,4.
C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 2 ml *acid hydrocloric (TT)*. Thêm 0,5 ml *dung dịch β-naphthol 10 % trong ethanol 96 %*. Sẽ xuất hiện màu đỏ cam.
D. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải giống về vị trí và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Độ hấp thụ
Hòa tan 1,50 g chế phẩm trong *dicloromethan (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) đo được ở bước sóng 420 nm không được lớn hơn 0,10.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel F_{254}.
Dung môi khai triển: Dung dịch amoniac 10 % - dicloromethan - ethanol 96 % (10 : 20 : 70).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *dicloromethan (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 20 ml bằng *dicloromethan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg acid nalidixic chuẩn trong *dicloromethan (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2 ml dung dịch thử (2) thành 10 ml bằng *dicloromethan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10 ml bằng *dicloromethan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 25 ml bằng *dicloromethan (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 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 trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), ngoài vết chính, không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %) và không được có quá một vết như vậy đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 4. 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
Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 10 ml *dicloromethan (TT)*, thêm 30 ml *isopropanol (TT)* và 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*. Đậy kín cốc chuẩn độ và sục khí *nitrogen (TT)* qua dung dịch trong suốt quá trình chuẩn

độ. Giữ nhiệt độ của dung dịch này trong khoảng từ 15 °C đến 20 °C. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M trong ethanol (CĐ)*.
Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), dùng điện cực so sánh bạc-bạc clorid với một màng ngăn hình ống bao ngoài hoặc một đầu mao quản chứa đầy *dung dịch lithi clorid bão hòa trong ethanol* và một điện cực thủy tinh làm điện cực chỉ thị.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N trong ethanol (CĐ)* tương đương với 23,22 mg $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

Bảo quản
Trong lọ nút kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm quinolon.

Chế phẩm
Viên nén, hỗn dịch uống.

VIÊN NÉN ACID NALIDIXIC
Tabellae Acidi nalidixici

Là viên nén bao phim chứa acid nalidixic.
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 acid nalidixic, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1,0 g acid nalidixic, thêm 50 ml *cloroform (TT)*, lắc 15 min, lọc và bay hơi dịch lọc đến cắn. Lấy cắn (sau khi sấy ở 105 °C) làm các phản ứng sau đây:
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hồng ngoại của acid nalidixic chuẩn.
B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch chế phẩm 0,0008 % trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* trong khoảng 230 đến 350 nm có hai cực đại hấp thụ ở 258 nm và 334 nm.
C. Cắn có nhiệt độ nóng chảy khoảng 228 °C (Phụ lục 6.7).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm methanol-phosphat được pha như sau: Trộn 2,3 thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (TT)* với 2,5 thể tích *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)* và 2,0 thể tích *methanol (TT)*, pha loãng thành 10 thể tích với *nước*, chỉnh đến pH 8,6 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 60 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 bằng môi trường hòa tan (nếu cần). Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử ở bước sóng hấp thụ cực đại 334 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính hàm lượng acid nalidixic, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, đã hòa tan trong mỗi viên theo A (1%, 1 cm), lấy 494 là giá trị A (1%, 1 cm) ở cực đại 334 nm.
Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng acid nalidixic, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, 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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: Dung dịch amoniac 5 M - dicloromethan - ethanol 96 % (10 : 20 : 70)
Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 0,10 g acid nalidixic, thêm 50 ml *dicloromethan (TT)*, lắc trong 15 min. Lọc, bay hơi dịch lọc đến cắn và hòa tan cắn trong 5 ml *dicloromethan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hút chính xác 1 ml dung dịch thử pha loãng đến 200 ml bằng *dicloromethan (TT)*. Sau đó hút chính xác 10 ml dung dịch này pha loãng đến 20 ml bằng *dicloromethan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Hút chính xác 10 ml dung dịch đối chiếu (1) pha loãng đến 25 ml bằng *dicloromethan (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 sắc ký ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ vết phụ nào ngoài vết chính không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %) và không được có quá một vết phụ có màu đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1%).

Định lượng
Cân 20 viên đã loại bỏ lớp bao, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác lượng bột viên tương ứng khoảng 0,1 g acid nalidixic vào bình định mức 200 ml, thêm 150 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, lắc 3 min, thêm *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều và để yên 15 min, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 2 ml dịch lọc vào bình định mức 200 ml, pha loãng bằng *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 334 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng acid nalidixic, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, theo A (1%,1 cm), lấy 494 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 334 nm.

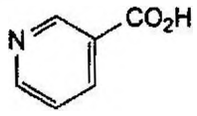
Bảo quản
Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
0,25 g, 0,5 g, 1,0 g.

ACID NICOTINIC

Acidum nicotinicum



$C_6H_5NO_2$ P.t.l: 123,1

Acid nicotinic là acid pyridin-3-carboxylic, phải chứa từ 99,5 % đến 100,5 % $C_6H_5NO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng.
Hơi tan trong nước, tan trong nước sôi và ethanol 96 % sôi.
Tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm và carbonat 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 của chế phẩm (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của acid nicotinic chuẩn.
B. Phổ hấp thụ tử ngoại:
Dung dịch đệm: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 900 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.
Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong dung dịch đệm và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng dung dịch đệm.
Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng bước sóng từ 200 nm đến 300 nm. Dung dịch thử phải cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 262 nm và một cực tiểu hấp thụ ở bước sóng 237 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ ở bước sóng 237 nm và độ hấp thụ ở bước sóng 262 nm phải từ 0,46 đến 0,50.
C. Điểm chảy: Từ 234 °C đến 240 °C (Phụ lục 6.7).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Pha loãng 2 ml *acid acetic (TT)* trong 950 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 5,6 bằng *dung dịch amoniac loãng (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.
Pha động B: *Acetonitril - methanol* (50 : 50).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,120 g chế phẩm trong 200 µl *dung dịch amoniac loãng (TT)* 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 bằng pha động A.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan hỗn hợp tạp chất chuẩn của acid nicotinic (chứa tạp chất A và B) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml pha động A.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped silica gel dùng cho sắc ký lỏng gắn nhóm alkyl thích hợp với pha động thân nước* (4 µm).
Nhiệt độ cột: 15 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 250 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 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 - 10	100	0
10 - 30	100 → 20	0 → 80
30 - 35	20	80

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chất chuẩn của acid nicotinic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A và tạp chất B.
Thời gian lưu tương đối so với acid nicotinic (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất A khoảng 2,7; tạp chất B khoảng 2,8.
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 tạp chất B ít nhất là 1,5.
Giới hạn:
Các tạp chất: Diện tích pic của mỗi tạp chất 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 của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
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 6-methylpyridin-3-carboxylic (acid 6-methyl nicotinic).
Tạp chất B: Acid 2,2'-bipyridin-5,5'-dicarboxylic (acid 6,6'-dinicotinic).
Tạp chất C: 5-ethyl-2-methylpyridin.
Tạp chất D: Acid pyridin-2,5-dicarboxylic.
Tạp chất E: Acid pyridin-4-carboxylic (acid isonicotinic).
Tạp chất F: Acid 5-nitropyridin-3-carboxylic (acid 5-nitro nicotinic).
Tạp chất G: Pyridin.
Tạp chất H: 3-nitropyridin.
Tạp chất I: 3,5-dinitropyridin.

Clorid

Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).
Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong *nước* bằng cách đun cách thủy và pha loãng thành 15 ml với cùng dung môi rồi tiến hành thử.

Kim loại nặng

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

Định tính

Chiết một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 0,25 g acid mefenamic bằng *ether (TT)*, 2 lần, mỗi lần 30 ml, gộp dịch chiết ether. Rửa dịch chiết ether thu được bằng *nước*. Bốc hơi dịch chiết ether đến khô trên cách thủy, làm khô cắn ở 105 °C. Hòa tan cắn thu được trong một thể tích *ethanol (TT)* tối thiểu và bốc hơi đến khô trên cách thủy.

Phổ hấp thụ hồng ngoại của cắn thu được (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của acid mefenamic chuẩn.

2,3-Dimethylanilin

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Amoniac 18 M - 1,4-dioxan - toluen (1 : 25 : 90).

Dung dịch (1): Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn chứa khoảng 0,25 g acid mefenamic với một hỗn hợp gồm 7,5 ml *dicloromethan (TT)* và 2,5 ml *methanol (TT)* trong 10 min. Ly tâm lấy dịch trong.

Dung dịch (2): Dung dịch 2,3-dimethylanilin 0,00025 % trong hỗn hợp *dicloromethan - methanol* (3 : 1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 40 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra, làm khô bằng một luồng khí nóng. Phun bản mỏng bằng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol 20 % (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 nóng 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.

Bất kỳ vết nào tương ứng với 2,3-dimethylanilin trong sắc ký đồ thu được của dung dịch (1) không được đậm hơn vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch (2) (100 phần triệu).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - 1,4-dioxan - toluen (1 : 25 : 90)

Dung dịch (1): Dung dịch (1) ở mục 2,3-Dimethylanilin.

Dung dịch (2): Lấy 0,1 ml dung dịch (1) pha loãng thành 50 ml bằng hỗn hợp *dicloromethan (TT) - methanol (TT)* (3 : 1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Đặt bản mỏng vào bình thủy tinh kín chứa hơi iod trong 5 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được của dung dịch (1) không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch (2) (0,2 %). Bỏ qua bất kỳ vết nào có giá trị R_f nhỏ hơn hoặc bằng 0,04.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: Dùng 40 ml *ethanol (TT)* và thêm *dung dịch đệm phosphat pH 8,0* tới 800 ml.

Dung dịch đệm phosphat pH 8,0: Hòa tan 5,59 g *dikali hydrophosphat (TT)* và 0,41 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml nước.

Tốc độ quay: 75 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. Pha loãng dịch lọc với *dung dịch đệm phosphat pH 8,0 (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ 10 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg acid mefenamic chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 5 ml *ethanol (TT)* để hòa tan, thêm *dung dịch đệm phosphat pH 8,0* đến vạch, trộn đều. Pha loãng dung dịch thu được với *dung dịch đệm phosphat pH 8,0* để thu được dung dịch có nồng độ 10 µg/ml.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở 286 nm (Phụ lục 4.1), dùng *dung dịch đệm phosphat pH 8,0* làm mẫu trắng. Tính lượng acid mefenamic, $C_{15}H_{15}NO_2$, được hòa tan trong mỗi viên.

Yêu cầu: Không được ít hơn 60 % (Q) lượng acid mefenamic, $C_{15}H_{15}NO_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,5 g acid mefenamic vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 80 ml *ethanol (TT)* ấm đã được trung hòa trước, sử dụng *dung dịch đỏ phenol (TT)* làm chỉ thị. Hòa tan bằng cách đun nóng và siêu âm xen kẽ nhau. Làm nguội, thêm *ethanol (TT)* đã được trung hòa trước vừa đủ 100 ml, trộn đều và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* với chỉ thị là *dung dịch đỏ phenol (TT)*.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương ứng với 24,13 mg $C_{15}H_{15}NO_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô.

Loại thuốc

Thuốc kháng viêm không steroid, giảm đau.

Hàm lượng thường dùng

250mg, 500 mg.

ACID METHACRYLIC VÀ ETHYL ACRYLAT ĐỒNG TRÙNG HỢP (1 : 1)

Acidi methacrylici et ethylis acrylatis polymerisatum (1 : 1)

Acid methacrylic và ethyl acrylat đồng trùng hợp có khối lượng phân tử tương đối trung bình khoảng 250 000. Tỷ lệ nhóm carboxylic so với nhóm ester khoảng 1 : 1. Chế phẩm có thể ở dạng acid (loại A) hoặc được trung hòa một phần bằng natri hydroxyd (loại B), có thể chứa chất diện hoạt như natri dodecyl sulfat và polysorbat 80.

Hàm lượng

Loại A: Từ 46,0 % đến 50,6 % đơn vị acid methacrylic (tính theo chế phẩm đã làm khô).
Loại B: Từ 43,0 % đến 48,0 % đơn vị acid methacrylic (tính theo chế phẩm đã làm khô).

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng, trơn chảy rất tốt.
Thực tế không tan trong nước (loại A) hoặc phân tán trong nước (loại B), thực tế không tan trong ethyl acetat, dễ tan trong ethanol khan và dung dịch natri hydroxyd 1 M.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2).
Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 1 ml *ethanol 90 % (TT)* rồi nhỏ 2 giọt dung dịch thu được lên đĩa natri clorid, làm khô để lớp phim được hình thành rồi phủ một đĩa natri clorid khác lên trên. Phổ hấp thụ hồng ngoại thu được của chế phẩm phải phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của acid methacrylic và ethyl acrylat đồng trùng hợp (1 : 1) đối chiếu (loại A hoặc loại B).
B. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu về giới hạn Hàm lượng.
C. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Tro sulfat.

Ethyl acrylat và acid methacrylic

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - dung dịch đệm phosphat pH 2,0 (30 : 70).
Dung dịch mẫu trắng: Trộn đều 50,0 ml *methanol (TT)* và 25,0 ml pha động.
Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 50,0 ml *methanol (TT)* và 25,0 ml pha động.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg acid methacrylic chuẩn và 10 mg ethyl acrylat chuẩn trong *methanol (TT)* rồi pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 0,1 ml dung dịch này thành 50,0 ml với *methanol (TT)* rồi trộn với 25,0 ml pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Tốc độ dòng: 2,5 ml/min.
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 202 nm.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic ethyl acrylat và pic acid methacrylic không được nhỏ hơn 2,0. Sắc ký đồ của dung dịch mẫu trắng không được có các pic có thời gian lưu tương ứng với acid methacrylic và ethyl acrylat.
Giới hạn: Tổng hàm lượng ethyl acrylat và acid methacrylic tự do không được quá 0,1 %.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 105 °C, 6 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,4 % (loại A), hoặc từ 0,5 % đến 3,0 % (loại B) (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 40 ml *nước* và 60 ml *2-propanol (TT)*. Vừa khuấy vừa chuẩn độ chậm bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ)*, dùng *dung dịch phenolphthalein (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ)* tương đương với 43,05 mg $C_4H_6O_2$ (đơn vị acid methacrylic).

Bảo quản

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

Nhãn

Phải ghi rõ loại A hay B.

Công dụng

Tá dược.

CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU

Các đặc tính sau có thể liên quan đến việc sử dụng acid methacrylic và ethyl acrylat đồng trùng hợp (1 : 1) làm tá dược bao kháng dịch vị:

Độ nhớt biểu kiến

Tiến hành theo Phụ lục 6.3, phương pháp III.
Loại A: Từ 100 mPa·s đến 200 mPa·s. Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 37,5 g chế phẩm đã làm khô trong một hỗn hợp gồm 7,9 g *nước* và 254,6 g *2-propanol (TT)*. Xác định độ nhớt ở 20 °C sử dụng nhớt kế quay với tốc độ trượt là 10 s^{-1}.
Loại B: Không lớn hơn 100 mPa·s. Phân tán một lượng chế phẩm tương ứng với 80,0 chế phẩm đã làm khô vào trong *nước* rồi điều chỉnh đến 320 g với cùng dung môi. Khuấy trong 3 h rồi xác định độ nhớt sử dụng nhớt kế quay ở 23 °C và tốc độ quay 100 r/min (rotor 2).

Độ tan của phim
Nhỏ 1 ml dung dịch (loại A) hoặc dịch phân tán (loại B) thu được trong phép đo độ nhớt biểu kiến lên một đĩa thủy tinh và làm khô. Một lớp phim giòn, trong suốt được hình thành. Lấy một mảnh phim thu được cho vào bình nón có chứa *dung dịch đệm phosphat pH 6,8 (TT)* rồi khuấy. Mảnh phim phải tan.

DỊCH PHÂN TÁN 30 % CỦA ACID METHACRYLIC VÀ ETHYL ACRYLAT ĐỒNG TRÙNG HỢP (1 : 1)

Acidi methacrylici et ethylis acrylatis polymerisati 1 : 1 dispersio 30 per centum

Hệ phân tán trong nước của acid methacrylic và ethyl acrylat đồng trùng hợp có khối lượng phân tử tương đối trung bình khoảng 250 000. Tỷ lệ nhóm carboxylic so với nhóm ester khoảng 1 : 1. Có thể có chứa chất diện hoạt phù hợp như natri dodecyl sulfat và polysorbat 80.

Hàm lượng
Từ 46,0 % đến 50,6 % đơn vị acid methacrylic (tính theo khối lượng còn lại sau khi bốc hơi dung môi).

Tính chất
Chất lỏng hơi sánh, đục, màu trắng hay gần như trắng.
Trộn lẫn được với nước. Khi thêm các dung môi như aceton, ethanol tuyệt đối hay 2-propanol, tủa tạo thành và tan khi tiếp tục thêm dư dung môi. Trộn lẫn được với dung dịch natri hydroxyd 4 %.

Định tính
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của dịch phân tán 30 % của acid methacrylic và ethyl acrylat đồng trùng hợp (1 : 1).
B. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu về giới hạn Hàm lượng.

Độ nhớt
Không được quá 15 mPa·s (Phụ lục 6.3, phương pháp III). Xác định độ nhớt ở 20 °C sử dụng nhớt kế quay với tốc độ trượt là 50 s^{-1}.

Tính chất của phim
Nhỏ 1 ml chế phẩm lên một đĩa thủy tinh và để khô. Một lớp phim giòn, trong suốt được hình thành.

Tạp chất lạ
Lọc 100 g chế phẩm qua rây số 90 bằng thép không gỉ có khối lượng xác định. Rửa bằng *nước* đến khi dịch rửa trong rồi sấy khô ở 100 °C đến 105 °C. Khối lượng cắn còn lại không quá 1,00 g.

Ethyl acrylat và acid methacrylic tự do
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - dung dịch đệm phosphat pH 2,0 (30 : 70).
Dung dịch mẫu trắng: Trộn đều 50,0 ml *methanol (TT)* và 25,0 ml pha động.
Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 50,0 ml *methanol (TT)* và 25,0 ml pha động.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg ethyl acrylat chuẩn và 10 mg acid methacrylic chuẩn trong *methanol (TT)* rồi pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 0,1 ml dung dịch này thành 50,0 ml với *methanol (TT)* rồi trộn với 25,0 ml pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột thép không gỉ (10 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Tốc độ dòng: 2,5 ml/min.
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 202 nm.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic ethyl acrylat và acid methacrylic và không được nhỏ hơn 2,0. Sắc ký đồ của dung dịch mẫu trắng không được có các pic có thời gian lưu tương ứng với ethyl acrylat và acid methacrylic.
Giới hạn: Tổng hàm lượng ethyl acrylat và acid methacrylic tự do không được quá 0,1 %.

Cắn sau khi bay hơi
Sấy 1,000 g chế phẩm ở 110 °C trong 5 h (Phụ lục 9.6), khối lượng cắn còn lại từ 0,285 g đến 0,315 g.

Tro sulfat
Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,000 g chế phẩm.

Giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6)
Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không được quá 10^3 CFU/g.
Tổng số nấm: Không được quá 10^2 CFU/g.

Định lượng
Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 40 ml *nước* và 60 ml *2-propanol (TT)*. Vừa khuấy vừa chuẩn độ chậm bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ)*, dùng *dung dịch phenolphthalein (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ)* tương đương với 43,05 mg $C_4H_6O_2$ (đơn vị acid methacrylic).

Bảo quản
Tránh để đông đặc.

Công dụng
Tá dược.

CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU

Các đặc tính sau có thể liên quan đến việc sử dụng dịch phân tán 30 % của acid methacrylic và ethyl acrylat đồng trùng hợp (1 : 1) làm tá dược bao kháng dịch vị:

Độ nhớt
Xem phần trên.

Tính chất của phim
Xem phần trên.

Độ tan của phim
Lấy một mảnh phim thu được trong phép thử Tính chất của phim và cho vào bình nón có chứa *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* rồi khuấy. Mảnh phim không tan trong vòng 2 h. Lấy một mảnh phim khác cho vào bình nón có chứa *dung dịch đệm phosphat pH 6,8 (TT)* rồi khuấy. Mảnh phim tan trong vòng 1 h.

ACID METHACRYLIC VÀ METHYL METHACRYLAT ĐỒNG TRÙNG HỢP (1 : 1)

Acidi methacrylici et methylis methacrylatis polymerisatum (1 : 1)

Acid methacrylic và methyl methacrylat đồng trùng hợp có khối lượng phân tử tương đối trung bình khoảng 135 000. Tỷ lệ nhóm carboxylic so với nhóm ester khoảng 1 : 1.

Hàm lượng
Từ 46,0 % đến 50,6 % đơn vị acid methacrylic (tính theo chế phẩm đã làm khô).

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng, trơn chảy rất tốt.
Thực tế không tan trong nước và ethyl acetat, dễ tan trong ethanol tuyệt đối, 2-propanol và dung dịch natri hydroxyd 1 M.

Định tính
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của acid methacrylic và methyl methacrylat đồng trùng hợp (1 : 1).
B. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu về giới hạn Hàm lượng.

Độ nhớt
Từ 50 mPa·s đến 200 mPa·s (Phụ lục 6.3, phương pháp III). Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 37,5 g chế phẩm đã làm khô trong một hỗn hợp gồm 7,9 g *nước* và 254,6 g *2-propanol (TT)*. Xác định độ nhớt ở 20 °C sử dụng nhớt kế quay với tốc độ trượt là 10 s^{-1}.

Tính chất của phim
Nhỏ 1 ml dung dịch thu được trong phép thử Độ nhớt lên một đĩa thủy tinh và để khô. Một lớp phim giòn, trong suốt được hình thành.

Methyl methacrylat và acid methacrylic tự do
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch đệm phosphat pH 2,0 (30 : 70).
Dung dịch mẫu trắng: Trộn đều 50,0 ml *methanol (TT)* và 25,0 ml pha động.
Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 50,0 ml *methanol (TT)* và 25,0 ml pha động.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg acid methacrylic chuẩn và 10 mg methyl methacrylat chuẩn trong *methanol (TT)* rồi pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 0,1 ml dung dịch này thành 50,0 ml với *methanol (TT)* rồi trộn với 25,0 ml pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột thép không gỉ (10 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Tốc độ dòng: 2,5 ml/min.
Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại ở bước sóng 202 nm.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic acid methacrylic và pic methyl methacrylat không được nhỏ hơn 2,0. Sắc ký đồ của dung dịch mẫu trắng không được có các pic có thời gian lưu tương ứng với acid methacrylic và methyl methacrylat
Giới hạn: Tổng hàm lượng methyl methacrylat và acid methacrylic tự do không được quá 0,1 %.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 105 °C, 6 h).

Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,000 g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 40 ml *nước* và 60 ml *2-propanol (TT)*. Vừa khuấy vừa chuẩn độ chậm bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ)*, dùng *dung dịch phenolphthalein (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ)* tương đương với 43,05 mg $C_4H_6O_2$ (đơn vị acid methacrylic).

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

Công dụng
Tá dược.

CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU
Các đặc tính sau có thể liên quan đến việc sử dụng acid methacrylic và methyl methacrylat đồng trùng hợp (1 : 1) làm tá dược bao kháng dịch vị:

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

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

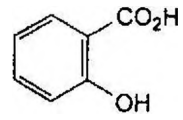
Định lượng
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 50 ml *nước*, thêm 0,25 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* làm chỉ thị. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đến khi màu hồng xuất hiện. Song song tiến hành mẫu trắng.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 12,31 mg $C_6H_5NO_2$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Vitamin nhóm B.

Chế phẩm
Viên nén.

ACID SALICYLIC
Acidum salicylicum



$C_7H_6O_3$ P.t.l: 138,1

Acid salicylic là acid 2-hydroxybenzencarboxylic, phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % $C_7H_6O_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Tinh thể hình kim màu trắng hoặc không màu hay bột kết tinh trắng. Khó tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 % và ether, hơi tan trong cloroform. Dung dịch chế phẩm có phản ứng acid.

Định tính
Chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, B.
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 acid salicylic chuẩn.
B. Điểm chảy: 158 °C đến 161 °C (Phụ lục 6.7).
C. Hòa tan khoảng 30 mg chế phẩm trong 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,05 M*, trung hòa nếu cần và pha loãng thành 20 ml bằng *nước*. 1 ml dung dịch thu được cho phản ứng (A) của ion salicylat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10,0 ml *ethanol 96 % (TT)*. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Acid acetic băng - methanol - nước* (1 : 40 : 60).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg phenol chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg tạp chất chuẩn B của acid salicylic (acid 4-hydroxyisophtalic) trong pha động và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50 mg *acid 4-hydroxybenzoic (TT)* trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng hỗn hợp của 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1), 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2), 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (6): Pha loãng hỗn hợp của 0,1 ml dung dịch đối chiếu (1), 0,1 ml dung dịch đối chiếu (2), 0,1 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 10,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi *octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.
Tốc độ dòng: 0,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Thời gian lưu tương đối so với phenol của acid 4-hydroxybenzoic khoảng 0,70, của acid 4-hydroxyisophtalic khoảng 0,90.
Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính thu được từ sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6) bằng ít nhất 70 % chiều cao của toàn thang sắc ký đồ. Thử nghiệm này không có giá trị khi mà pic thứ ba trong sắc ký đồ của dung dịch (5) không tương ứng với pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) và độ phân giải của pic tương ứng acid 4-hydroxyisophtalic với pic tương ứng phenol là nhỏ hơn 1. Nếu điều kiện về độ phân giải này không đạt, có thể điều chỉnh lượng acid acetic trong pha động.
Giới hạn: Diện tích của những pic tương ứng với acid 4-hydroxybenzoic, với acid 4-hydroxyisophtalic, và phenol trong sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn diện tích của những pic tương ứng lần lượt như trên trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6) (0,1 % của acid

4-hydroxybenzoic; 0,05 % của acid 4-hydroxyisophtalic và 0,02 % của phenol).
Diện tích của bất cứ pic nào, ngoại trừ pic chính và những pic tương ứng với acid 4-hydroxybenzoic, với acid 4-hydroxyisophtalic và phenol trong sắc ký đồ của dung dịch thử thì không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng với acid 4-hydroxyisophtalic trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6) (0,05 %).
Tổng diện tích các pic phụ trong sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn hai lần diện tích của pic tương ứng với acid 4-hydroxybenzoic trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6) (0,2 %).
Bỏ qua tất cả các pic mà diện tích nhỏ hơn 0,01 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6).

Clorid
Không được quá 100 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).
Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong 50 ml *nước* đun sôi, để nguội và lọc.
Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Sulfat
Không được quá 0,020 % (Phụ lục 9.4.14).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 5 ml *dimethylformamid (TT)* và thêm 4 ml *nước*. Trộn đều. Thêm 0,2 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 0,5 ml *dung dịch bari clorid 25 %*. Sau 15 min, dung dịch thu được không được đục hơn dung dịch đối chiếu được chuẩn bị như sau: Thêm 0,2 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*, 0,5 ml *dung dịch bari clorid 25 %*, 3 ml *nước* và 5 ml *dimethylformamid (TT)* vào 2 ml *dung dịch sulfat mẫu 100 phần triệu SO_4 (TT)*, trộn đều.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 15 ml *ethanol 96 % (TT)*, sau đó thêm 5 ml *nước*. Lấy 12 ml dung dịch này thử theo phương pháp 2. Dùng *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT)* pha loãng bằng hỗn hợp *ethanol 96 % - nước* (3 : 1) để được dung dịch chì mẫu 2 phần triệu dùng chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; áp suất giảm; silica gel).

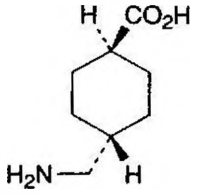
Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 2,0 g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan khoảng 0,120 g chế phẩm trong 30 ml *ethanol 96 % (TT)*, thêm 20 ml *nước* và 0,1 ml *dung dịch đỏ phenol (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* cho đến khi màu chuyển từ vàng sang đỏ tím.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 13,81 mg $C_7H_6O_3$.

Bảo quản
Trong chai lọ nút kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc tróc lớp sừng da, chống bài tiết bã nhờn, trị vảy nến, chất ăn da.

ACID TRANEXAMIC
Acidum tranexamicum



$C_8H_{15}NO_2$ P.t.l.: 157,2

Acid tranexamic là acid *trans*-4-(aminomethyl)cyclohexan-carboxylic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_8H_{15}NO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước và acid acetic băng, thực tế không tan trong aceton và 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 acid tranexamic chuẩn.

pH
Từ 7,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).
Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 11,0 g *natri dihydrophosphat khan (TT)* trong 500 ml *nước*, thêm 5 ml *triethylamin (TT)* và 1,4 g *natri lauryl sulfat (TT)*. Điều chỉnh dung dịch thu được tới pH 2,5 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng (TT)* và pha loãng thành 600 ml bằng *nước*. Thêm 400 ml *methanol (TT)* và trộn đều.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *nước*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 5 mg tạp chất C chuẩn của acid tranexamic trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Lấy 1,0 ml dung dịch này, thêm 1,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 50,0 ml bằng *nước*.

Điều kiện sắc ký:
Cột thép không gỉ (25 cm × 4,6 mm) hoặc (25 cm × 6,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Tốc độ dòng: 0,9 ml/min.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Thời gian chạy sắc ký gấp 3 lần thời gian lưu của acid tranexamic.
Thời gian lưu tương đối so với acid tranexamic (thời gian lưu khoảng 13 min) như sau: Tạp chất C khoảng 1,1; tạp chất D khoảng 1,3; tạp chất B khoảng 1,5; tạp chất A khoảng 2,1.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic của acid tranexamic và tạp chất C ít nhất là 2,0.
Giới hạn:
Khi tính hàm lượng các tạp chất, nhân diện tích pic của các tạp chất với hệ số hiệu chỉnh tương ứng như sau: Tạp chất B là 1,2, tạp chất C là 0,005, tạp chất D là 0,006.
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với tạp chất A không được lớn hơn 0,2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,1 %). Diện tích của pic tương ứng với tạp chất B đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,4 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,2 %). Diện tích pic của từng tạp chất khác không được lớn hơn 0,2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,1 %). Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất khác không được lớn hơn 0,4 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,2 %).
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,025 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid *trans,trans*-4,4'-(iminodimethylen)di(cyclohexan carboxylic),
Tạp chất B: Acid *cis*-4-(aminomethyl)cyclohexan carboxylic,
Tạp chất C: Acid (*RS*)-4-(aminomethyl)cyclohex-1-en carboxylic,
Tạp chất D: Acid 4-aminomethylbenzoic.

Các hợp chất halogenid
Không được quá 140 phần triệu, tính theo clorid (Phụ lục 9.4.5).
Hòa tan 1,2 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Lấy 15 ml dung dịch để 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 này thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* làm mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 105 °C; 2 h).

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

Định lượng
Hòa tan 0,140 g chế phẩm trong 20 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 15,72 mg $C_8H_{15}NO_2$.

Loại thuốc
Chống tiêu fibrin; thuốc cầm máu.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, viên nén.

NANG ACID TRANEXAMIC
Capsulae Acidi tranexamici

Là nang cứng chứa acid tranexamic.
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 acid tranexamic, $C_8H_{15}NO_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Cân một lượng bột thuốc trong nang tương đương với khoảng 0,1 g acid tranexamic, thêm 10 ml *nước*, lắc kỹ, lọc. Thêm 1 ml *dung dịch ninhydrin 2 % (TT)* và đun nóng trên cách thủy trong 3 min, xuất hiện màu tím đậm.
B. Trong phần 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 acid tranexamic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 15 min.
Cách tiến hành:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với các điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với *nước* để được dung dịch có nồng độ acid tranexamic khoảng 0,56 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 56 mg acid tranexamic chuẩn, hòa tan trong *nước* và thêm *nước* vừa đủ 100,0 ml.

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử với thể tích tiêm là 50 µl.
Tính hàm lượng acid tranexamic hòa tan trong mỗi nang dựa vào diện tích pic của acid tranexamic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_{15}NO_2$ của acid tranexamic chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng acid tranexamic, $C_8H_{15}NO_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 15 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 11,0 g *natri dihydrophosphat khan (TT)* trong 500 ml *nước*, thêm 5 ml *triethylamin (TT)* và 1,4 g *natri lauryl sulfat (TT)*. Điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)* hoặc *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)*, thêm *nước* đến 600 ml và thêm 400 ml *methanol (TT)*, trộn đều. Điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Cân 50 mg acid tranexamic chuẩn hòa tan trong *nước* và thêm *nước* vừa đủ 25,0 ml.
Dung dịch thử: 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 100 mg acid tranexamic vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml *nước*, lắc kỹ và thêm *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Ly tâm lấy lớp trên.
Dung dịch phân giải: Thêm 1 ml dung dịch *acid 4-(aminomethyl)benzoic (TT)* 0,01 % vào 5 ml dung dịch chuẩn và thêm *nước* thành 50 ml.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 35 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.
Tốc độ dòng: Điều chỉnh tốc độ dòng để thời gian lưu của acid tranexamic khoảng 16 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 phân giải, lần lượt acid tranexamic và acid 4-(aminomethyl)benzoic được rửa giải và độ phân giải giữa 2 pic không nhỏ hơn 3. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic acid tranexamic không được lớn hơn 1,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng acid tranexamic có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của acid tranexamic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_{15}NO_2$ chuẩn.

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

Loại thuốc
Thuốc cầm máu.

Hàm lượng thường dùng
500 mg; 1 000 mg.

VIÊN NÉN ACID TRANEXAMIC
Tabellae Acidi tranexamici

Là viên nén chứa acid tranexamic.
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 acid tranexamic, $C_8H_{15}NO_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Cân một lượng bột viên tương đương với khoảng 0,1 g acid tranexamic, thêm 10 ml *nước*, lắc kỹ, lọc. Thêm 1 ml *dung dịch ninhydrin 2 % (TT)* và đun nóng trên cách thủy trong 3 min, xuất hiện màu tím đậm.
B. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic acid tranexamic 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: 15 min.
Cách tiến hành:
Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng với các điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với *nước* để được dung dịch có nồng độ acid tranexamic khoảng 0,56 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 56 mg acid tranexamic chuẩn hòa tan trong *nước* và thêm *nước* vừa đủ 100,0 ml.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử với thể tích tiêm là 50 µl.
Tính hàm lượng acid tranexamic hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic của acid tranexamic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_{15}NO_2$ trong acid tranexamic chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng acid tranexamic, $C_8H_{15}NO_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 15 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 11,0 g *natri dihydrophosphat khan (TT)* trong 500 ml *nước*, thêm 5 ml *triethylamin (TT)* và 1,4 g *natri lauryl sulfat (TT)*. Điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)* hoặc *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)*, thêm *nước* đến 600 ml và thêm 400 ml *methanol (TT)*, trộn đều. Điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg acid tranexamic chuẩn, hòa tan trong *nước* và thêm *nước* vừa đủ 25,0 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 khoảng 100 mg acid tranexamic vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml *nước*, lắc kỹ và thêm *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Ly tâm lấy lớp trên.

Dung dịch phân giải: Thêm 1 ml dung dịch *acid 4-(aminomethyl)benzoic (TT)* 0,01 % vào 5 ml dung dịch chuẩn và thêm *nước* thành 50 ml.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: Điều chỉnh tốc độ dòng để thời gian lưu của acid tranexamic khoảng 16 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 phân giải, lần lượt acid tranexamic và acid 4-(aminomethyl)benzoic được rửa giải và độ phân giải giữa 2 pic không nhỏ hơn 3. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic acid tranexamic không được lớn hơn 1,0 %.

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

Tính hàm lượng acid tranexamic có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của acid tranexamic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_{15}NO_2$ trong acid tranexamic chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc cầm máu.

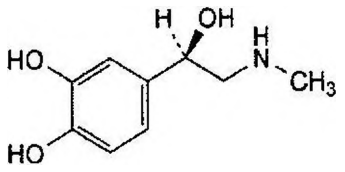
Hàm lượng thường dùng

500 mg; 1000 mg.

ADRENALIN

Adrenalinum

Epinephrin



$C_9H_{13}NO_3$ P.t.l: 183,2

Adrenalin là 4-[(1*R*)-1-hydroxy-2-(methylamino)ethyl] benzen-1,2-diol, phải chứa từ 99.0 % đến 101,0 % $C_9H_{13}NO_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Bị sẫm màu khi tiếp xúc với không khí và ánh sáng.

Thực tế không tan trong nước, ethanol 96 % và methylen clorid. Tan trong acid hydrocloric.

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 adrenalin chuẩn.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong dung dịch *acid hydrocloric (TT)* 25,75 g/l và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Đo ngay sau khi pha.

Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu VN_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ -50° đến -54°, 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). Tránh ánh sáng khi chuẩn bị các dung dịch.

Pha động A: *Acetonitril (TT_1) - hỗn hợp dung môi A* (5 : 95).

Pha động B: *Acetonitril (TT_1) - hỗn hợp dung môi A* (45 : 55).

Hỗn hợp dung môi A: Hòa tan 5,0 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 2,6 g *natri octansulfonat (TT)* trong *nước dùng cho sắc ký (TT)* (thường cần khuấy ít nhất 30 min để hòa tan hoàn toàn) và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi. Điều chỉnh đến pH 2,8 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Hỗn hợp dung môi B: *Acetonitril (TT_1) - hỗn hợp dung môi A* (13 : 87).

Dung dịch mẫu trắng: *Dung dịch acid hydrocloric 0,1 M - hỗn hợp dung môi B* (1 : 9).

Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi B.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi B. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi B.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 1,5 mg noradrenalin tartrat chuẩn (tạp chất B) và 1,5 mg *adrenalon hydroclorid (TT)* (tạp chất C) trong hỗn hợp dung môi B, thêm 1,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100 ml bằng hỗn hợp dung môi B.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan hỗn hợp tạp chất chuẩn của adrenalin (chứa tạp chất D và E) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml dung dịch mẫu trắng.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 4 mg tạp chất F chuẩn của adrenalin trong 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 5 ml bằng hỗn hợp dung môi B.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3 µm).
Nhiệt độ cột: 50 °C.
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:
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 - 15	92 → 50	8 → 50
15 - 20	50 → 92	50 → 8
20 - 25	92	8

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chất chuẩn của adrenalin và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất D và tạp chất E. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo tạp chất F chuẩn của adrenalin và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất F.
Thời gian lưu tương đối so với adrenalin (thời gian lưu khoảng 4 min): Tạp chất F khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất C khoảng 1,3; tạp chất D khoảng 3,3; tạp chất E khoảng 3,7.
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 B với pic của adrenalin ít nhất là 3,0.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất D là 0,7; tạp chất E là 0,6.
Tạp chất B, C, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).
Tạp chất D, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).
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) (0,1 %).
Tổng diện tích pic tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất B: (1*R*)-2-amino-1-(3,4-dihydroxyphenyl)ethanol (noradrenalin).
Tạp chất C: 1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanon (adrenalon).
Tạp chất D: 4-[(1*R*)-2-(benzylmethylamino)-1-hydroxyethyl] benzen-1,2-diol.
Tạp chất E: 2-(benzylmethylamino)-1-(3,4-dihydroxyphenyl) ethanon.
Tạp chất F: Acid (1*R*)-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(methylamino) ethansulfonic.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; phosphor pentoxyd; áp suất không quá 0,7 kPa; 18 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 khoảng 0,150 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 18,32 mg $C_9H_{13}NO_3$

Bảo quản
Adrenalin phải được bảo quản trong bao bì kín, đóng đầy khí nitơ và tránh ánh sáng.

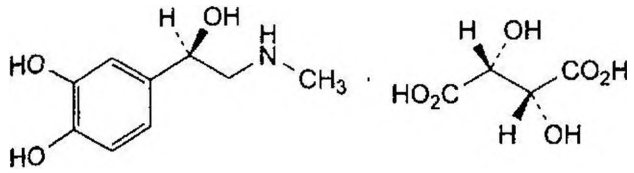
Loại thuốc
Chất chủ vận adrenoceptor, kích thích giao cảm.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt.

ADRENALIN ACID TARTRAT

Adrenalinum acidum tartras

Adrenalin tartrat



$C_9H_{13}NO_3.C_4H_6O_6$ P.t.l: 333,3

Adrenalin acid tartrat là (1*R*)-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanol hydrogen (2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxy butandioat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_9H_{13}NO_3.C_4H_6O_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc trắng hơi xám. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tủa adrenalin base thu được từ phép thử B phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của adrenalin base thu được khi cho 50 mg adrenalin tartrat chuẩn hòa tan trong 5 ml *dung dịch natri metabisulfit 0,5 %*, để hỗn hợp ở nhiệt độ phòng ít nhất 30 min rồi lọc qua phễu thủy tinh xốp. Chuẩn bị mẫu đo dưới dạng đĩa nén.

B. Hòa tan 5 g chế phẩm trong 50 ml *dung dịch natri metabisulfit 0,5 %*, thêm *amoniac (TT)* để kiềm hóa. Để hỗn hợp ở nhiệt độ phòng ít nhất 15 min rồi lọc. Dịch lọc dùng để thử phản ứng C. Rửa tủa 3 lần, mỗi lần với 10 ml *methanol (TT)*, sấy khô ở 80 °C. Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4) của tủa (adrenalin base) từ -50° đến -53,5°. Dùng dung dịch 2 % tủa trong *dung dịch acid hydrocloric 0,5 M (TT)* để đo.

C. 0,2 ml dịch lọc trong phép thử B phải cho phản ứng (B) của tartrat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Kiểm tra ngay độ trong và màu sắc của dung dịch thu được.

Dung dịch không được đục hơn độ đục của hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu VN_5 (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 trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động A: Acetonitril (TT_1) - hỗn hợp dung môi A (5 : 95).

Pha động B: Acetonitril (TT_1) - hỗn hợp dung môi A (45 : 55).

Hỗn hợp dung môi A: Hòa tan 5,0 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 2,6 g *natri octansulfonat (TT)* vào *nước dùng cho sắc ký (TT)* (thường cần khuấy ít nhất 30 min để hòa tan hoàn toàn), pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi. Điều chỉnh đến pH 2,8 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Hỗn hợp dung môi B: Acetonitril (TT_1) - hỗn hợp dung môi A (130 : 870).

Dung dịch mẫu trắng: Dung dịch acid hydrocloric 0,1 M - hỗn hợp dung môi B (1 : 9).

Dung dịch thử: Hòa tan 75 mg chế phẩm bằng 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng dung dịch thu được thành 50 ml bằng hỗn hợp dung môi B.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 1,5 mg noradrenalin tartrat chuẩn (tạp chất B) và 1,5 mg *adrenalon hydroclorid (TT)* (tạp chất C) bằng hỗn hợp dung môi B, thêm 1,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi B.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan hỗn hợp tạp chất chuẩn của adrenalin (chứa tạp chất D và E) có trong 1 lọ chuẩn trong 0,1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và 0,9 ml hỗn hợp dung môi B.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 7,5 mg adrenalin tartrat có chứa tạp chất A chuẩn bằng 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 5,0 ml bằng hỗn hợp dung môi B.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3 µm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

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:

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 - 15	92 → 50	8 → 50
15 - 20	50 → 92	50 → 8
20 - 25	92	8

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chất chuẩn của adrenalin và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất D và tạp chất E. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo adrenalin tartrat có chứa tạp chất A chuẩn và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất A.

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

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 B với pic của adrenalin ít nhất là 3,0.

Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất D là 0,7; tạp chất E là 0,6.
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).
Tạp chất B, C: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).
Tạp chất D, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).
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 6 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,6 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Chưa xác định cấu trúc.
Tạp chất B: (1*R*)-2-amino-1-(3,4-dihydroxyphenyl)ethanol (noradrenalin).
Tạp chất C: 1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanon (adrenalon).
Tạp chất D: 4-[(1*R*)-2-(benzylmethylamino)-1-hydroxyethyl) benzen-1,2-diol.
Tạp chất E: 2-(benzylmethylamino)-1-(3,4-dihydroxyphenyl) ethanon.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; trong chân không; 18 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 khoảng 0,300 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan (TT)*, đun nóng nếu cần và chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* đến màu xanh. Dùng 0,1 ml *dung dịch tím tinh thể (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 33,33 mg $C_{13}H_{19}NO_9$.

Bảo quản
Trong lọ kín hoặc ống hàn kín, đóng trong điều kiện chân không hoặc nạp đầy khí trơ, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chủ vận adrenoceptor, kích thích giao cảm.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM ADRENALIN
Injectio Adrenalini
Thuốc tiêm epinephrin

Là dung dịch vô khuẩn đẳng trương của adrenalin tartrat 0,18 % 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 adrenalin, $C_9H_{13}NO_3$, từ 0,09 g đến 0,11 g trong 100 ml chế phẩm.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

Định tính
A. 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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
B. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm từng giọt *dung dịch sắt (III) clorid 0,25 % (TT)* đến khi màu xanh lục xuất hiện. Thêm từ từ *dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT)*, dung dịch chuyển sang màu xanh lam và sau đó chuyển sang màu đỏ.
C. Lấy 10 ml chế phẩm, thêm 2 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 10 % (TT)*, thêm *dung dịch iod-iodid (TT)* vừa đủ để có màu nâu và thêm từng giọt *dung dịch natri thiosulfat 0,1 M (TT)* để loại bỏ lượng thừa iod, sẽ xuất hiện màu đỏ.

pH
Từ 2,8 đến 3,6 (Phụ lục 6.2).

Noradrenalin
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch chứa 4,0 g *tetramethylamoni hydrosulfat (TT)*, 1,1 g *natri heptansulfonat (TT)* và 2 ml *dung dịch Trilon B 0,1 M (TT)* trong hỗn hợp gồm 950 ml *nước* và 50 ml *methanol (TT)*, điều chỉnh đến pH 3,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*.
Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch noradrenalin tartrat 0,0018 % trong pha động.
Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa adrenalin tartrat chuẩn 0,0018 % và noradrenalin tartrat 0,0018 % trong pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm) (cột Nucleosil C18 là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 205 nm.
Tốc độ dòng: 2 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Thử nghiệm chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa hai pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch phân giải không nhỏ hơn 2,0.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với noradrenalin thì không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

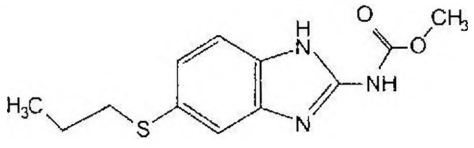
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động và điều kiện sắc ký: Như mô tả trong phần "Noradrenalin".
Dung dịch chuẩn: Dung dịch adrenalin tartrat chuẩn 0,02 % trong pha động.
Dung dịch thử: Pha loãng 1 thể tích chế phẩm thành 10 thể tích bằng pha động.
Dung dịch phân giải: Dung dịch adrenalin tartrat chuẩn 0,02 % và noradrenalin tartrat 0,02 % trong pha động.
Cách tiến hành:
Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa hai pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch phân giải không nhỏ hơn 2,0.
Tính hàm lượng của adrenalin, $C_9H_{13}NO_3$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_9H_{13}NO_3$ của dung dịch chuẩn.

Bảo quản
Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kích thích giao cảm.

Hàm lượng thường dùng
1 mg/ml.

ALBENDAZOL
Albendazolum



$C_{12}H_{15}N_3O_2S$ P.t.l: 265,3

Albendazol là methyl [5-(propylsulfanyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl] carbamat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{12}H_{15}N_3O_2S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột màu trắng hay hơi vàng.
Dễ tan trong acid formic khan và dimethylformamid, hơi tan trong methanol và cloroform, rất khó tan trong methylen clorid, thực tế không tan trong nước và 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 albendazol chuẩn.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong hỗn hợp *acid formic khan - methylen clorid* (1 : 9) để được 10 ml. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch amoni dihydrophosphat 0,167 % - methanol (300 : 700).
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 5 ml *methanol (TT)* có chứa 1 % (tt/tt) *acid sulfuric (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 10 ml *methanol (TT)* có chứa 1 % (tt/tt) *acid sulfuric (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm và 50 mg oxybendazol chuẩn trong 5 ml *methanol (TT)* có chứa 1 % (tt/tt) *acid sulfuric (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm), kích thước lỗ xốp là 10 nm, hàm lượng carbon khoảng 19 %.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 0,7 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trong sắc ký đồ ít nhất bằng 50 % thang đo.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa các pic tương ứng với albendazol và oxybendazol ít nhất là 3,0.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian bằng 1,5 lần thời gian lưu của albendazol.
Thời gian lưu tương đối so với albendazol: Tạp chất D khoảng 0,40; tạp chất B và C khoảng 0,43; tạp chất E khoảng 0,47; tạp chất F khoảng 0,57; tạp chất A khoảng 0,80.
Giới hạn: Trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử:
Diện tích của bất kỳ pic phụ nào, ngoài pic chính, không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,75 %).
Tổng diện tích của các pic phụ không lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1,5 %).
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.
Ghi chú:
Tạp chất A: 5-(propylsulphanyl)-1*H*-benzimidazol-2-amin.
Tạp chất B: methyl [5-(propylsulphinyl)-1*H*-benzimi-dazol-2-yl]carbamat.
Tạp chất C: methyl [5-(propylsulphonyl)-1*H*-benzimi-dazol-2-yl]carbamat.
Tạp chất D: 5-(propylsulphonyl)-1*H*-benzimidazol-2-amin.

Tạp chất E: methyl (1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamat.
Tạp chất F: methyl [5-(methylsulphanyl)-1*H*-benzimi-dazol-2-yl]carbamat.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C; 4 h).

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

Định lượng
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 3 ml *acid formic khan (TT)* và thêm 40 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Không để nhiệt độ cao trong khi chuẩn độ, lắc thật kỹ và dừng ngay chuẩn độ khi đến điểm kết thúc.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 26,53 mg $C_{12}H_{15}N_3O_2S$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc trị giun sán.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN ALBENDAZOL
Tabellae Albendazoli

Là viên nén chứa albendazol.
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 albendazol, $C_{12}H_{15}N_3O_2S$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* F_{254}.
Dung môi khai triển: *Cloroform - acid acetic băng - ether* (60 : 10 : 10).
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột thuốc đã nghiền mịn chứa khoảng 100 mg albendazol trong 20 ml *acid acetic băng (TT)*. Lọc.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg albendazol chuẩn trong 5 ml *acid acetic băng (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để bay hơi hết dung môi. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có giá trị R_f và màu sắc tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thử phải cho đỉnh hấp thụ cực đại ở bước sóng 308 ± 1 nm (Phụ lục 4.1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 30 min.
Dung dịch methanol acid : Lấy 50 ml *methanol (TT)* cho vào bình định mức 100 ml thêm 2 ml *acid hydrocloric (TT)*, pha loãng vừa đủ với *methanol (TT)* đến vạch.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 90 mg albendazol chuẩn cho vào bình định mức 250 ml, thêm 10 ml *dung dịch methanol acid*, lắc để hoà tan. Pha loãng với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch và lắc đều. Lấy 5,0 ml dung dịch này cho vào bình định mức 200 ml, pha loãng với *dung dịch natri hydroxyd 0,1M (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều.
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 với *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với dung dịch chuẩn. Đo độ hấp thụ của dung dịch này và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 308 nm và cực tiểu khoảng 350 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm. Dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng.
Tính hàm lượng albendazol, $C_{12}H_{15}N_3O_2S$, đã hòa tan theo cách tính trong phần Định lượng.
Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng albendazol, $C_{12}H_{15}N_3O_2S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

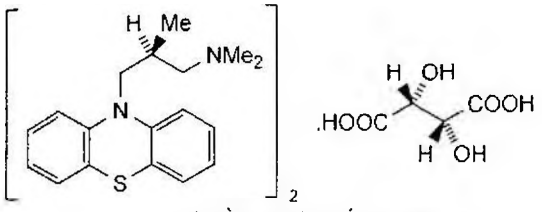
Định lượng
Dung dịch thử: Cân 20 viên và tính khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột tương ứng với khoảng 0,1 g albendazol vào bình định mức 250 ml, thêm 150 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M trong methanol (TT)*, lắc cho tan hoàn toàn. Sau đó thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M trong methanol (TT)* vừa đủ đến vạch. Lắc đều, lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc cho vào bình định mức 250 ml, pha loãng với *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Dung dịch chuẩn: Tiến hành như với dung dịch thử, thay bột viên bằng 100 mg albendazol chuẩn.
Đo độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 308 nm và cực tiểu khoảng 350 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm. Dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ dựa theo hàm lượng của albendazol chuẩn và tỷ số của hiệu số độ hấp thụ ở 2 bước sóng cực đại, cực tiểu của dung dịch thử so với dung dịch chuẩn.

Bảo quản
Trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc trị giun sán phổ rộng.

Hàm lượng thường dùng
200 mg, 400 mg.

ALIMEMAZIN TARTRAT
Alimemazini tartras



và đồng phân đối quang

$(C_{18}H_{22}N_2S)_2.C_4H_6O_6$ P.t.l: 747,0

Alimemazin tartrat là (*RS*)-dimethyl (2-methyl-3-phenothiazin-10-ylpropyl)amin (2*R*,3*R*)-tartrat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $(C_{18}H_{22}N_2S)_2.C_4H_6O_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột màu trắng hay màu kem nhạt. Bị sẫm màu dưới tác động của ánh sáng.
Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong ether.

Định tính
A. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *nước* và thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Chiết với 25 ml *ether (TT)*, rửa dịch chiết bằng 5 ml *nước*, làm khan dịch chiết bằng *natri sulfat khan (TT)*, bốc hơi đến khô và hòa tan cắn thu được trong 1 ml *dicloromethan (TT)*.
Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của dung dịch thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của alimemazin chuẩn.
B. Điểm chảy: Từ 159 °C đến 163 °C (Phụ lục 6.7).

pH
pH của dung dịch 2 % phải từ 5,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan
Không được quá 0,5 %.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Tiến hành tránh ánh sáng.
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Aceton - diethylamin - cyclohexan* (10 : 10 : 80).
Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm 2,0 %, pha trong hỗn hợp *methanol - diethylamin* (95 : 5).
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chế phẩm 0,010 %, pha trong hỗn hợp *methanol - diethylamin* (95 : 5).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên vừa được pha. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 12 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bỏ qua các vết sắc ký tại vạch xuất phát, bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử ngoài vết chính không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ 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; áp suất không quá 0,7 kPa).

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

Định lượng
Phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6), phương pháp 1).
Dùng 1,00 g chế phẩm để định lượng và *dung dịch tím tinh thể (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 37,35 mg $(C_{18}H_{22}N_2S)_2.C_4H_6O_6$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Đối kháng thụ thể histamin H_1, thuốc an thần.

Chế phẩm
Viên nén, dung dịch uống dùng cho trẻ em.

SIRÔ ALIMEMAZIN
Sirupi Alimemazini

Là sirô chứa alimemazin tartrat.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Sirô thuốc" (Phụ lục 1.4) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng alimemazin tartrat, $C_{36}H_{44}N_4S_2.C_4H_6O_6$, 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). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng, các dung dịch dùng ngay sau khi pha.
Bản mỏng, dung môi khai triển, hỗn hợp dung môi và *cách tiến hành* như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.
Dung dịch thử: Pha loãng 20 lần dung dịch thử của mục Tạp chất liên quan bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg alimemazin tartrat chuẩn trong 15 ml *nước* và thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, trộn đều. Chiết 2 lần, mỗi lần với 15 ml *cloroform (TT)*, gộp các dịch chiết cloroform và loại nước bằng *natri sulfat khan (TT)*. Bốc hơi dịch chiết cloroform

đến khô trên cách thủy. Hòa tan cắn trong 20 ml hỗn hợp dung môi.
Sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho một vết chính tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, hình dạng và kích thước.
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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng, các dung dịch dùng ngay sau khi pha.
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Aceton - diethylamin - cyclohexan* (10 : 10 : 80).
Hỗn hợp dung môi: *Methanol - diethylamin* (95 : 5).
Dung dịch thử : Pha loãng một lượng sirô, tương ứng với khoảng 20 mg alimemazin tartrat, với 15 ml *nước* và thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, trộn đều. Chiết 2 lần, mỗi lần với 15 ml *cloroform (TT)*, gộp các dịch chiết cloroform và loại nước bằng *natri sulfat khan (TT)*. Bốc hơi dịch chiết cloroform đến khô trên cách thủy. Hòa tan cắn trong 1 ml hỗn hợp dung môi
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 50 lần dung dịch thử bằng hỗn hợp 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 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.
Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2,0 %). Bỏ qua bất kỳ vết nào tại điểm chấm sắc ký.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Pha động: Dung dịch *natri heptansulfonat (TT)* 0,005 M trong hỗn hợp *methanol - nước - dung dịch acid acetic 6 M* (65 : 34 : 1). Điều chỉnh tỷ lệ các thành phần dung môi nếu cần.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng sirô, tương ứng với khoảng 5 mg alimemazin tartrat, vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch alimemazin tartrat chuẩn 0,005 % trong pha động (0,05 mg/ml). Lọc qua màng lọc 0,45 mm.
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: 1,5 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, thừa số dung lượng *k'* phải từ 2,0 đến 5,0; số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 1200 và hệ số đối xứng tính trên pic alimemazin tartrat không được lớn hơn 3,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic alimemazin tartrat từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt các dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng phần trăm alimemazin tartrat, $C_{36}H_{44}N_4S_2.C_4H_6O$, trong chế phẩm so với lượng ghi trên nhãn, dựa theo diện tích pic alimemazin tartrat trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn, khối lượng riêng của sirô (g/ml) và hàm lượng $C_{36}H_{44}N_4S_2.C_4H_6O$ đã biết của alimemazin tartrat chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín. Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng histamin H_1; thuốc an thần.

Hàm lượng thường dùng
7,5 mg/5 ml và 30 mg/5 ml.

VIÊN NÉN ALIMEMAZIN
Tabellea Alimemazini
Viên nén trimeprazin

Là viên nén chứa alimemazin tartrat.
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 alimemazin tartrat, $C_{36}H_{44}N_4S_2.C_4H_6O_6$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Thêm 10 ml *nước* và 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* vào một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 40 mg alimemazin tartrat. Lắc, chiết với 15 ml *ether (TT)*. Rửa lớp ether với 5 ml *nước*. Loại nước bằng *natri sulfat khan (TT)*, bốc hơi ether đến khô trên cách thủy. Hòa tan cắn trong 0,4 ml *dicloromethan (TT)*. Phổ hấp thụ hồng ngoại của dung dịch dicloromethan thu được (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của alimemazin.
B. Thêm 1 ml hỗn hợp đồng thể tích của *formaldehyd (TT)* và *acid sulfuric (TT)* vào một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1 mg alimemazin tartrat. Màu đỏ tía xuất hiện.

Độ hòa tan
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 500 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).*
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc. Pha loãng nếu cần với môi trường hòa tan. Đo độ hấp thụ của dung dịch thử ở bước sóng cực đại khoảng 251 nm (Phụ lục 4.1), sử dụng cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan, so sánh với dung dịch chuẩn alimemazin tartrat có cùng nồng độ pha trong môi trường hòa tan.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng alimemazin tartrat 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 GF_{254}
Dung môi khai triển: Aceton - diethylamin - cyclohexan (10 : 10 : 80).
Dung dịch thử: Chiết một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 0,1 g alimemazin tartrat với 10 ml hỗn hợp dung môi *methanol - diethylamin* (95 : 5), lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng dung dịch (1) thành 200 lần với cùng hỗn hợp dung môi trên.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên (mới pha). 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.
Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Bỏ qua bất kỳ vết nào còn nằm tại điểm chấm sắc ký.

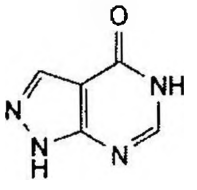
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch *natri heptansulfonat (TT)* 0,005 M trong hỗn hợp *methanol - nước - dung dịch acid acetic 6 M* (65 : 34 : 1) điều chỉnh tỷ lệ thành phần dung môi nếu cần.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 5 mg alimemazin tartrat, cho vào bình định mức 100 ml, hòa tan trong pha động và thêm pha động đến vừa đủ. Lắc đều và lọc.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch alimemazin tartrat chuẩn 0,005 % trong pha động (0,05 mg/ml).
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: 1,5 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 chuẩn, hệ số đối xứng của pic alimemazin không được lớn hơn 3,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic alimemazin từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt các dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng phần trăm alimemazin tartrat, $C_{36}H_{44}N_4S_2.C_4H_6O$, trong chế phẩm dựa theo diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{36}H_{44}N_4S_2.C_4H_6O$ của alimemazin tartrat chuẩn.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng histamin H_1; thuốc an thần.

Hàm lượng thường dùng
5 mg.

ALOPURINOL
Allopurinolum



$C_5H_4N_4O$ P.t.l: 136,1

Alopurinol là 1,5-dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_5H_4N_4O$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột trắng hay gần như trắng.
Rất khó tan trong nước và trong ethanol 96 %, tan trong các 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. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của alopurinol chuẩn.
B. Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1). Dung dịch thu được phải cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 250 nm và một cực tiểu hấp thụ ở bước sóng 231 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ ở bước sóng 231 nm và độ hấp thụ ở bước sóng 250 nm phải từ 0,52 đến 0,62.
C. Hòa tan 0.3 g chế phẩm trong 2,5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và thêm 50 ml *nước*. Thêm từ từ,

vừa thêm vừa lắc 5 ml *dung dịch bạc nitrat 4,25 % (TT)*. Xuất hiện tủa trắng, tủa này không tan khi cho thêm 5 ml *amoniac (TT)*.

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

Bản mỏng: *Silica gel* F_{254}.

Dung môi khai triển: *Ethanol - dicloromethan* (40 : 60).

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg alopurinol chuẩn trong *amoniac (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 trên. Triển khai sắc ký tới 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. 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 kích thước.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch được pha trước khi dùng. Bảo quản và tiêm mẫu ở 8 °C, sử dụng thiết bị tiêm mẫu tự động.

Pha động: *Dung dịch kali dihydrophosphat 0,125 %.*

Dung dịch thử (1): Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 2,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng ngay thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong 5,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng ngay thành 250,0 ml bằng pha động.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của alopurinol; 5,0 mg tạp chất B chuẩn của alopurinol và 5,0 mg tạp chất C chuẩn của alopurinol trong 5,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng ngay thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 20,0 mg alopurinol chuẩn trong 5,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng ngay thành 250,0 ml bằng pha động.

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 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Các chất sẽ rửa giải theo thứ tự: Tạp chất A, tạp chất B, tạp chất C và alopurinol.

Thời gian lưu của alopurinol khoảng 10 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 tạp chất B với pic của tạp chất C ít nhất là 1,1.

Giới hạn:

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

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

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

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) (0,1 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất (trừ pic của tạp chất A, B và C) không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

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: 5-amino-1*H*-pyrazol-4-carboxamid.

Tạp chất B: 5-(formylamino)-1*H*-pyrazol-4-carboxamid.

Tạp chất C: 5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamid.

Tạp chất D: Ethyl 5-amino-1*H*-pyrazol-4-carboxylat.

Tạp chất E: Ethyl 5-(formylamino)-1*H*-pyrazol-4-carboxylat.

Tạp chất F: Diazan (hydrazin).

Tạp chất D và E

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch được pha trước khi dùng. Bảo quản và tiêm mẫu ở 8 °C, sửa dụng thiết bị tiêm mẫu tự động.

Pha động: *Methanol - dung dịch A* (10 : 90).

Dung dịch A: Dung dịch *kali dihydrophosphat* 0,125 %.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 5,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng ngay thành 100,0 ml bằng dung dịch A.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5,0 mg tạp chất D chuẩn của alopurinol và 5,0 mg tạp chất E chuẩn của alopurinol trong 5,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng ngay thành 100,0 ml bằng dung dịch A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3 µm).

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của tạp chất E.

Thời gian lưu của tạp chất D khoảng 3,6 min; tạp chất E khoảng 4,5 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic của tạp chất D với pic của tạp chất E ít nhất là 2,0.

Giới hạn:
Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).
Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Tạp chất F
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Với những điều kiện dưới đây, bất kỳ hydrazin nào có trong mẫu thử cũng phản ứng với benzaldehyd để tạo thành benzaldehyd azin.
Pha động: *2-propanol - hexan* (5 : 95).
Hỗn hợp dung môi: *Methanol - dung dịch natri hydroxyd loãng* (50 : 50).
Dung dịch A: Hòa tan 2,0 g *benzaldehyd (TT)* vào hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Chuẩn bị dung dịch trước khi dùng.
Dung dịch thử: Hòa tan 250,0 mg chế phẩm vào 5,0 ml hỗn hợp dung môi, thêm 4 ml dung dịch A, lắc đều và để yên ở nhiệt độ phòng trong 2,5 h. Thêm 5,0 ml *hexan (TT)* và lắc trong 1 min. Để yên cho tách lớp và lấy lớp phía trên.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10,0 mg *hydrazin sulfat (TT)* trong hỗn hợp dung môi bằng siêu âm trong 2 min và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, thêm 4,0 ml dung dịch A, trộn đều rồi để yên 2,5 h ở nhiệt độ phòng. Thêm 5,0 ml *hexan (TT)* và lắc trong 1 min. Để yên cho tách lớp và lấy lớp phía trên.
Dung dịch mẫu trắng: Lấy 5,0 ml hỗn hợp dung môi, thêm 4,0 ml dung dịch A trộn đều rồi để yên 2,5 h ở nhiệt độ phòng. Thêm 5,0 ml *hexan (TT)* và lắc trong 1 min. Để yên cho tách lớp và lấy lớp phía trên.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *cyanosilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm), kích thước lỗ xốp 10 nm.
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 310 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch đối chiếu và dung dịch thử.
Thời gian lưu tương đối so với benzaldehyd (thời gian lưu khoảng 2,8 min): Benzaldehyd azin khoảng 0,8.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic của benzaldehyd azin với pic của benzaldehyd ít nhất là 2,0; tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 20 đối với pic của benzaldehyd azin.
Giới hạn:
Tạp chất F: Diện tích pic của benzaldehyd azin trên sắc ký đồ dung dịch thử không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (10 phần triệu hydrazin sulfat tương ứng với 2,5 phần triệu hydrazin).

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm 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 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 với dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3).
Tính hàm lượng alopurinol, $C_5H_4N_4O$, 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 $C_5H_4N_4O$ của alopurinol chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Điều trị bệnh gút và tăng acid uric máu.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN ALOPURINOL
Tabellae Allopurinoli

Là viên nén chứa alopurinol.
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 alopurinol, $C_5H_4N_4O$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lấy một lượng bột viên tương đương với 50 mg alopurinol, thêm 10 ml dung *dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, nghiền trộn kỹ, lọc. Acid hóa dịch lọc bằng *dung dịch acid acetic 1 M (TT)* và để yên 10 min đến 15 min. Lọc lấy tủa, rửa tủa bằng 3 ml *ethanol (TT)* sau đó bằng 4 ml *ether (TT)*. Để khô ngoài không khí 15 min sau đó sấy ở 105 °C trong 3 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại của cắn

thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của alopurinol chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm có một cực đại ở bước sóng khoảng 250 nm.

C. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g alopurinol với 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 1,25 M (TT)*, thêm 3 ml *dung dịch phosphomolybdotungstic (TT)* và 5 ml *dung dịch natri carbonat 20 % (TT)*, màu xanh xám sẽ xuất hiện.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.

Tốc độ quay: 75 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 và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* để được dung dịch thử có nồng độ tương đương với dung dịch chuẩn.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 40 mg alopurinol chuẩn, chuyển vào bình định mức 200 ml, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và lắc siêu âm 2 min, tiếp tục lắc cơ học trong khoảng 10 min và thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* đến vừa đủ thể tích. Pha loãng dung dịch thu được với *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* để được dung dịch có nồng độ alopurinol khoảng 8 µg/ml.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng alopurinol, $C_5H_4N_4O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g alopurinol và chuyển vào bình định mức 250 ml, thêm 20 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,05 M (TT)*, lắc trong 20 min, thêm 80 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, lắc trong 10 min, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đến định mức, lắc đều, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 250,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 100 mg alopurinol chuẩn, chuyển vào bình định mức 250 ml, thêm 20 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,05 M (TT)*, lắc đều để hòa tan và thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đến định mức. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 250,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thu được ở bước sóng 250 nm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng của alopurinol, $C_5H_4N_4O$, dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_5H_4N_4O$ trong alopurinol chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

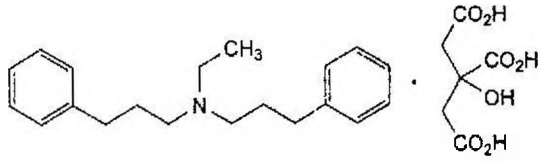
Dự phòng gút và tăng acid uric máu.

Hàm lượng thường dùng

50 mg; 100 mg; 300 mg.

ALVERIN CITRAT

Alverin citratum



$C_{20}H_{27}N.C_6H_8O_7$ P.t.l: 473,6

Alverin citrat là *N*-ethyl-3-phenyl-*N*-(3-phenylpropyl) propan-1-amin dihydro 2-hydroxypropan-1,2,3-tricarboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{20}H_{27}N.C_6H_8O_7$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, chảy ở khoảng 104 °C. Khó tan trong nước và methylen clorid, hơi 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 alverin citrat chuẩn.

pH

Dung dịch chế phẩm 0,5 % trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* phải có pH từ 3,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Dung dịch thử: Hoà tan 0,250 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi, thêm 2 ml *amoniac (TT)*. Lắc dung dịch thu được 3 lần, mỗi lần với 15 ml *methylen clorid (TT)*. Gộp các lớp dịch ở dưới, lắc với *natri sulfat khan (TT)*, lọc và bốc hơi dịch lọc bằng cất quay ở nhiệt độ không quá 30 °C. Hòa tan cắn thu được bằng *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hoà tan 5 mg tạp chất D chuẩn của alverin (tạp chất D citrat) trong 5 ml *nước*, thêm 1 ml *amoniac (TT)*. Lắc dung dịch thu được 3 lần, mỗi lần với 5 ml *methylen clorid (TT)*. Gộp các lớp dịch ở dưới, lắc với *natri sulfat khan (TT)*, lọc và bốc hơi dịch lọc bằng cất

quay ở nhiệt độ không quá 30 °C. Hòa tan cắn thu được bằng *methylen clorid (TT)*, thêm 0,2 ml dung dịch thử và pha loãng thành 2,0 ml bằng *methylen clorid (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *methylen clorid (TT)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng *methylen clorid (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan alverin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất C và E) có trong một lọ chuẩn bằng 1 ml *methylen clorid (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột silica nung chảy, chiều dài 25 m, đường kính 0,32 mm, pha tĩnh *poly(dimethyl)(diphenyl)siloxan* (phim có độ dày 0,45 µm).
Khí mang: Khí heli dùng cho sắc ký.
Tốc độ dòng: 2,2 ml/min.
Tỷ lệ chia dòng: 1 : 11.
Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 7	120
	7 - 13	120 → 240
	13 - 21	240
	21 - 24	240 → 290
	24 - 39	290
Buồng tiêm		290
Detector		290

Detector: Ion hóa ngọn lửa.
Thể tích tiêm: 1 µl.
Cách tiến hành:
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo alverin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic các tạp chất C và E. Thời gian lưu tương đối so với alverin (thời gian lưu khoảng 16 min): Tạp chất A khoảng 0,28; tạp chất B khoảng 0,29; tạp chất C khoảng 0,46; tạp chất D khoảng 0,97; tạp chất E khoảng 1,7.
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 D với pic của alverin ít nhất là 3,0.
Giới hạn:
Tạp chất A, B: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,1 %.
Tạp chất C: Không được quá 0,2 %.
Tạp chất D, E: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,3 %.
Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.
Tổng tất cả các tạp chất không được quá 1,0 %.
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 1-cloro-3-phenylpropan.
Tạp chất B: 3-phenylpropan-1-ol.
Tạp chất C: *N*-ethyl-3-phenylpropan-1-amin.
Tạp chất D: *N*-(3-cyclohexylpropyl)-*N*-ethyl-3-phenylpropan-1-amin.
Tạp chất E: 3-phenyl-*N*,*N*-bis(3-phenylpropyl)propan-1-amin.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Dùng 0,5 g chế phẩm, thử theo phương pháp 7. Dùng 1 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; 80 °C; 2 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 0,375 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 47,36 mg $C_{20}H_{27}N.C_6H_8O_7$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Giãn cơ trơn, giảm co thắt.

Chế phẩm
Thuốc nang.

NANG ALVERIN
Capsulae Alverini

Là nang cứng chứa alverin citrat.
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 alverin citrat, $C_{20}H_{27}N.C_6H_8O_7$, 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* GF_{254}.
Dung môi triển khai: *Cloroform - methanol* (90 : 10).
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột thuốc đã nghiền mịn có chứa khoảng 100 mg alverin citrat trong 10 ml *methanol (TT)*, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch alverin citrat chuẩn 1 % trong *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, 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 phải có vị trí, kích thước và màu sắc phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
B. Trong phép thử 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 dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động và *điều kiện sắc ký* được thực hiện giống như trong mục Định lượng.
Dung dịch thử: Lấy khoảng 20 ml dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ một phần dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc này (nếu cần) với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để tạo thành dung dịch có nồng độ khoảng 0,006 % alverin cirat.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch alverin citrat chuẩn 0,006 % trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Tính lượng alverin citrat, $C_{20}H_{27}N.C_6H_8O_7$, hòa tan dựa theo diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{20}H_{27}N.C_6H_8O_7$ trong alverin citrat chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng alverin citrat, $C_{20}H_{27}N.C_6H_8O_7$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

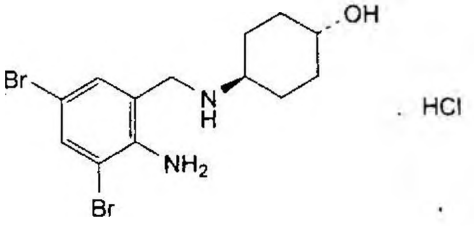
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Dung dịch natri lauryl sulfat 0,01 M* trong hỗn hợp *acetonitril - nước* (55 : 45), điều chỉnh pH đến 3,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch thử: Cân thuốc trong 20 nang, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn, trộn đều. Cân một lượng bột viên tương ứng với 0,300 g alverin citrat vào bình định mức 250 ml, thêm 100 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm 1 h và thêm *methanol (TT)* đến định mức. Lắc kỹ trong 10 min và lọc (giấy lọc cellulose nitrat 0,45 µm là thích hợp). Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thu được thành 20,0 ml với *nước*.
Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch alverin citrat chuẩn 0,12 % trong *methanol (TT)*. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 20,0 ml với *nước*.
Điều kiện sắc ký :
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 220 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Thử nghiệm chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic alverin citrat trong 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng $C_{20}H_{27}N.C_6H_8O_7$ trong nang dựa theo diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{20}H_{27}N.C_6H_8O_7$ trong alverin citrat chuẩn.

Bảo quản
Đựng trong bao bì kín, bảo quản nơi thoáng mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống co thắt cơ trơn.

Hàm lượng thường dùng
40 mg, 60 mg.

AMBROXOL HYDROCLORID
Ambroxoli hydrochloridum



$C_{13}H_{18}Br_2N_2O.HCl$ P.t.l: 414,6

Ambroxol hydroclorid là *trans*-4-[(2-amino-3,5-dibromo-benzyl)amino]cyclohexanol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{13}H_{18}Br_2N_2O.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hay vàng nhạt. Hơi tan trong nước, tan trong methanol, 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. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của ambroxol hydroclorid chuẩn.
B. Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng acid. Pha loãng 2,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml với *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong dải bước sóng từ 200 nm đến 350 nm phải có 2 cực đại hấp thụ ở bước sóng 245 nm và 310 nm. Tỷ số độ hấp thụ cực đại ở

bước sóng 245 nm so với độ hấp thụ ở bước sóng 310 nm ($A_{245\ nm}/A_{310\ nm}$) từ 3,2 đến 3,4.

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - 2-propanol - ethyl acetat - hexan (1 : 10 : 20 : 70).

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg ambroxol hydroclorid chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 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 khoảng 2/3 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ngoài không khí. Kiểm tra bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, kích thước với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

D. Hòa tan khoảng 25 mg chế phẩm trong 2,5 ml *nước*, trộn với 1,0 ml *dung dịch amoniac loãng (TT)*, để yên trong 5 min. Lọc và acid hóa dịch lọc bằng *dung dịch acid nitric loãng (TT)*. Dịch lọc phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,75 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 15 ml với cùng dung môi.

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

pH

Từ 4,5 đến 6,0 (Phụ lục 6.2)

Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20 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.

Pha động: Hỗn hợp đồng thể tích của *acetonitril (TT)* với một dung dịch được chuẩn bị như sau: Hòa tan 1,32 g *amoni phosphat (TT)* trong 900 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *acid phosphoric (TT)* và pha loãng thành 1000 ml với *nước*.

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *nước* 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 100,0 ml với *nước*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Để tạo tạp chất B, hòa tan 5 mg chế phẩm trong 0,2 ml *methanol (TT)*, thêm 0,04 ml hỗn hợp gồm 1 thể tích *formaldehyd (TT)* và 99 thể tích *nước*. Làm nóng ở 60 °C trong 5 min. Làm bay hơi đến khô dưới luồng khí nitrogen. Hòa tan cắn trong 5 ml *nước* và pha loãng thành 20,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0) mm được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian chạy sắc ký gấp 3 lần thời gian lưu của ambroxol.

Thời gian lưu tương đối so với ambroxol (thời gian lưu khoảng 9 min) của tạp chất B khoảng 0,6.

Định tính các tạp chất: Dùng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất B.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất B và ambroxol phải ít nhất bằng 4,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, các pic tạp chất nếu có phải đáp ứng giới hạn sau:

Từng tạp chất: Diện tích của từng pic tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Bỏ qua tất cả các pic có diện tích pic nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú

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

Tạp chất B: *trans*-4-(6,8-dibromo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl) cyclohexanol.

Tạp chất C: *trans*-4-[[(*E*)-2-amino-3,5-dibromobenzyliden]amino] cyclohexanol.

Tạp chất D: *cis*-4-[(2-amino-3,5-dibromobenzyl)amino]cyclo hexanol.

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

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 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; 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 70 ml *ethanol 96 % (TT)* và thêm 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*. Tiến hành định lượng bằng phương pháp chuẩn độ đo điện

thế (Phụ lục 10.2), dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đã tiêu thụ giữa 2 điểm uốn của đường cong chuẩn độ.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 41,46 mg $C_{13}H_{19}Br_2ClN_2O$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc long đờm.

Chế phẩm
Viên nén, nang.

NANG AMBROXOL HYDROCLORID
Capsulae Ambroxoli hydrochloridi

Là nang cứng chứa ambroxol hydroclorid.
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 ambroxol hydroclorid, $C_{13}H_{18}Br_2N_2O.HCl$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic ambroxol hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong phần Độ hòa tan, phổ thu được có hai cực đại hấp thụ tại bước sóng 244 nm và 308 nm.

Độ hòa tan
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc thu được với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 15 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 244 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng ambroxol hydroclorid hòa tan trong mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch ambroxol hydroclorid chuẩn được pha trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương nồng độ ambroxol hydroclorid của dung dịch thử.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng ambroxol hydroclorid, $C_{13}H_{18}Br_2N_2O.HCl$, 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) với pha động, điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 100 mg ambroxol hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 70 ml pha động, lắc siêu âm để hòa tan, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.
Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu và dung dịch thử với thời gian gấp đôi thời gian lưu của pic chính. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tổng diện tích các pic phụ (không tính đến pic do dung môi) không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Acetonitril - dung dịch diamoni hydrophosphat 0,01 M được chỉnh đến pH 7.0 bằng acid phosphoric* (50 : 50).
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 30 mg ambroxol hydroclorid chuẩn hòa tan trong pha động và thêm pha động vừa đủ 50,0 ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch thử: 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 30 mg ambroxol hydroclorid vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động, lắc kỹ để hòa tan và thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 10 mg ambroxol hydroclorid chuẩn trong 0,2 ml *methanol (TT)*, thêm 0,04 ml hỗn hợp *formaldehyd - nước* (1 : 99). Đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 30 min. Làm bay hơi đến khô dưới luồng khí nitrogen. Hòa tan cặn trong 5 ml *nước* và pha loãng thành 20,0 ml với pha động.
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 248 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, thời gian lưu tương đối của pic sản phẩm phân hủy (tạp chất B) so với ambroxol (thời gian lưu khoảng 9 min) khoảng 0,6; độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic ambroxol không nhỏ hơn 4,0.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng ambroxol hydroclorid có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của ambroxol hydroclorid trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{13}H_{18}Br_2N_2O.HCl$ của ambroxol hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc long đờm.

Hàm lượng thường dùng
30 mg.

VIÊN NÉN AMBROXOL HYDROCLORID
Tabellae Ambroxoli hydrochloridi

Là viên nén chứa ambroxol 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 ambroxol hydroclorid, $C_{13}H_{18}Br_2N_2O.HCl$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic ambroxol hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử ở mục Độ hòa tan, phổ thu được có hai cực đại hấp thụ tại bước sóng 244 nm và 308 nm.

Độ hòa tan
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc thu được với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 15 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 244 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng ambroxol hydroclorid hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch ambroxol hydroclorid chuẩn được pha trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương nồng độ ambroxol hydroclorid của dung dịch thử.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng ambroxol hydroclorid, $C_{13}H_{18}Br_2N_2O.HCl$, 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) với pha động, điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 100 mg ambroxol hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 70 ml pha động, lắc siêu âm để hòa tan, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.
Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu và dung dịch thử với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic chính. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tổng diện tích các pic phụ (không tính đến pic do dung môi) không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

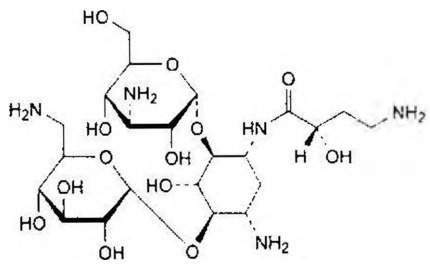
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Acetonitril - dung dịch diamoni hydrophosphat 0,01 M được chỉnh đến pH 7,0 bằng acid phosphoric* (50 : 50).
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 30 mg ambroxol hydroclorid chuẩn hòa tan trong pha động và thêm pha động vừa đủ 50,0 ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
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 30 mg ambroxol hydroclorid vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động, lắc kỹ để hòa tan và thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 10 mg ambroxol hydroclorid chuẩn trong 0,2 ml *methanol (TT)*, thêm 0,04 ml hỗn hợp *formaldehyd - nước* (1 : 99). Làm nóng ở 60 °C trong 30 min. Làm bay hơi đến khô dưới luồng khí nitrogen. Hòa tan cắn trong 5 ml *nước* và pha loãng thành 20,0 ml với pha động.
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 248 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, thời gian lưu tương đối của pic sản phẩm phân hủy (tạp chất B) so với ambroxol (thời gian lưu khoảng 9 min) khoảng 0,6; độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic ambroxol không nhỏ hơn 4,0.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng ambroxol hydroclorid có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của ambroxol hydroclorid trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{13}H_{18}Br_2N_2O.HCl$ của ambroxol hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc long đờm.

Hàm lượng thường dùng
30 mg.

AMIKACIN
Amikacinum



$C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ P.t.l: 585,6

Amikacin là 6-*O*-(3-amino-3-deoxy-α-*D*-glucopyranosyl)-4-*O*-(6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranosyl)-1-*N*-[(2*S*)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-deoxy-D-streptamin, chất kháng khuẩn điều chế từ kanamycin A, phải chứa từ 96,5 % đến 102,5 % $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột màu trắng hoặc gần như trắng. Hơi tan trong nước, khó tan trong methanol, thực tế không tan trong aceton và ethanol 96 %.

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 amikacin chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel.
Dung môi khai triển: Lấy lớp dưới sau khi lắc kỹ và để yên cho tách lớp của hỗn hợp đồng thể tích của *amoniac đặc (TT)*, *methanol (TT)* và *methylen clorid (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg amikacin chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg kanamycin monosulfat chuẩn trong 1 ml dung dịch thử, pha loãng thành 10 ml bằng *nước*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2). 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 (TT)*, sấy ở 110 °C trong 5 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng 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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách ra rõ ràng.

pH
Từ 9,5 đến 11,5 (Phụ lục 6.2).
Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong vừa đủ 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, đem đo pH.

Góc quay cực riêng
Từ +97° đến +105°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.
Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1), điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ không được dưới 50 % của thang đo.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa các pic tương ứng của amikacin và tạp chất A ít nhất là 3,5.
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của pic amikacin.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1):
Diện tích của pic tương ứng với tạp chất A không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1 %).
Diện tích của bất kỳ pic phụ khác không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Tổng diện tích các pic phụ (kể cả pic của tạp chất A) không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (1,5 %).
Bỏ qua các pic tương ứng với pic của dung dịch mẫu trắng và các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Nước
Không được quá 8,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,20 g chế phẩm.

Tro sulfat
Không được quá 0,5 % (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: Dung dịch *kali dihydrophosphat* 0,27 % đã được chỉnh đến pH 6,5 bằng dung dịch *kali hydroxyd* 2,2 % - *methanol* (30 : 70).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *nước*, pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Lấy 0,2 ml dung dịch thu được, cho vào một lọ có nút thủy tinh mài đã có sẵn 2,0 ml *dung dịch acid 2,4,6-trinitrobenzen sulphonic 1 %*. Thêm 3,0 ml *pyridin (TT)*, đậy nút thật chặt. Lắc mạnh trong 30 s, sau đó đun nóng trong cách thủy ở 75 °C trong 45 min. Làm lạnh trong nước lạnh trong 2 min và thêm 2 ml *acid acetic băng (TT)*, lắc mạnh trong 30 s.
Dung dịch thử (2): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Tiến hành xử lý giống như dung dịch thử (1), bắt đầu từ "Lấy 0,2 ml dung dịch thu được".
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg tạp chất A chuẩn của amikacin trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*. Tiến hành xử lý giống như dung dịch thử (1), bắt đầu từ "Lấy 0,2 ml dung dịch thu được".

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50,0 mg amikacin chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với *nước*. Tiến hành xử lý giống như dung dịch thử (1), bắt đầu từ "Lấy 0,2 ml dung dịch thu được".
Dung dịch phân giải: Hòa tan 5 mg amikacin chuẩn và 5 mg tạp chất A chuẩn của amikacin trong *nước*, pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Tiến hành xử lý giống như dung dịch thử (1), bắt đầu từ "Lấy 0,2 ml dung dịch thu được".
Dung dịch mẫu trắng: Tiến hành giống như dung dịch thử (1), dùng 0,2 ml *nước*.
Duy trì nhiệt độ của các dung dịch ở 10 °C.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là octadecylsilyl silica gel (5 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 340 nm.
Tốc độ dòng 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2), điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao pic chính không được dưới 50 % của thang đo.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic pic amikacin trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2) thu được từ 6 lần tiêm phải nhỏ hơn 2,0 %.
Tính hàm lượng của $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ từ diện tích pic amikacin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2).

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Chế phẩm
Thuốc bột tiêm.

THUỐC TIÊM AMIKACIN
Injectio Amikacini

Là dung dịch vô khuẩn của amikacin sulfat 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 amikacin, $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$, 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.
Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - amoniac - nước (1 : 4 : 2 : 1)
Dung dịch thử: Hòa loãng một thể tích dung dịch chế phẩm với *nước* để thu được dung dịch có chứa 2,5 mg amikacin sulfat trong 1 ml *nước*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg amikacin sulfat chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg kanamycin monosulfat chuẩn trong 1 ml dung dịch thử, pha loãng thành 10 ml bằng *nước*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2). 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 (TT)*, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 5 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng 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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách ra rõ ràng.
B. 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 amikacin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
C. Dung dịch chế phẩm cho phản ứng đặc trưng của sulfat (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 3,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)
Hòa loãng chế phẩm với *nước BET* để thu được dung dịch có nồng độ amikacin tương ứng 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 3,3 EU trong 1 ml.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Dung dịch A - acetonitril* (98 : 2).
Dung dịch A: Hỗn hợp được pha trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* chứa 0,18 % *natri octansulfonat (TT)*, 2 % *natri sulfat khan (TT)*, 5,8 % (tt/tt) *acetonitril* (TT_L) và 5 % (tt/tt) *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M* đã được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric loãng (TT)*.
Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích dung dịch chế phẩm bằng pha động để thu được dung dịch có nồng độ amikacin 0,5 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 65 mg amikacin sulfat chuẩn và hòa tan trong vừa đủ 100,0 ml pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *end-caped octadecylsilyl silica gel* (5 µm).
Nhiệt độ cột được duy trì ở 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 200 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.

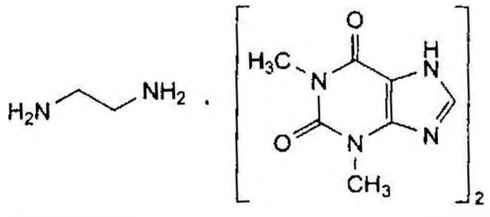
Thời gian chạy sắc ký bằng 1,3 lần thời gian lưu của amikacin.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic amikacin không được lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic amikacin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 1,5 %.
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng của amikacin, $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$, trong chế phẩm từ diện tích pic amikacin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ trong amikacin sulfat chuẩn.
1 mg $C_{22}H_{43}N_5O_{13}.2H_2SO_4$ tương ứng với 0,7488 mg $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$.

Bảo quản
Đựng trong đồ đựng kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Hàm lượng thường dùng
Tính theo amikacin base: 50 mg/1 ml; 250 mg/ml (2 ml, 4 ml).

AMINOPHYLIN
Aminophyllinum
Theophylin ethylendiamin



$(C_7H_8N_4O_2)_2.C_2H_8N_2$ P.t.l: 420,4

Aminophylin là hỗn hợp ổn định của theophylin và ethylendiamin. Chế phẩm có thể khan hoặc ngậm nước, phải chứa từ 84,0 % đến 87,4 % theophylin ($C_7H_8N_4O_2$) và từ 13,5 % đến 15,0 % ethylendiamin ($C_2H_8N_2$), tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột hoặc hạt nhỏ trắng hay hơi vàng. Dạng khan dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước (dung dịch trở nên đục khi hấp thụ carbon dioxyd), thực tế không tan trong ethanol khan.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, C, E.
Nhóm II: B, C, D, E, F.
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *nước*, thêm 2 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* bằng cách thêm từng giọt vừa thêm vừa lắc, lọc. Tủa dùng cho định tính A, B, D và F. Dịch lọc dùng cho định tính C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tủa đã được rửa bằng *nước* và sấy khô ở 105 °C phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của theophylin chuẩn.
B. Tủa được rửa bằng *nước* và sấy khô ở 105 °C có điểm chảy từ 270 °C đến 274 °C (Phụ lục 6.7).
C. Thêm 0,2 ml *benzoyl clorid (TT)* vào dịch lọc. Kiềm hóa bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và lắc kỹ. Lọc lấy tủa, rửa bằng 10 ml *nước*, hòa tan trong 5 ml *ethanol 96 % (TT)* nóng rồi thêm 5 ml *nước*. Tủa tạo thành, sau khi được rửa và sấy khô ở 105 °C, có điểm chảy từ 248 °C đến 252 °C (Phụ lục 6.7).
D. Đun khoảng 10 mg tủa với 1,0 ml *dung dịch kali hydroxyd 36 %* trong cách thủy ở 90 °C trong 3 min. Thêm 1,0 ml *dung dịch acid sulfanilic diazo hóa (TT)*, màu đỏ sẽ từ từ xuất hiện. Song song tiến hành một mẫu trắng.
E. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Nước.
F. Tủa phải cho phản ứng của nhóm xanthin (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* bằng cách đun nóng nhẹ.
Dung dịch thu được không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu VL_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Acetonitril - dung dịch natri acetat 0,136 % có chứa 0,5 % (tt/tt) acid acetic băng* (7 : 93).
Dung dịch thử: Hòa tan 47 mg chế phẩm (với dạng khan) hoặc 50 mg chế phẩm (với dạng ngậm nước) 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 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg *theobromin (TT)* (tạp chất G) trong pha động, thêm 5 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (7 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 272 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của theophylin.
Thời gian lưu tương đối so với theophylin (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất G khoảng 0,6.
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 G với pic của theophylin ít nhất là 2,0.

Giới hạn:
Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được 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 diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 1,3,7-trimethyl-3.7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (cafein).
Tạp chất B: 3-methyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion.
Tạp chất C: *N*-(6-amino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)formamid.
Tạp chất D: *N*-methyl-5-(methylamino)-1*H*-imidazol-4-carboxamid.
Tạp chất E: 1,3-dimethyl-7,9-dihydro-1*H*-purin-2,6,8(3*H*)-trion.
Tạp chất F: 7-(2-hydroxyethyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (etofylin).
Tạp chất G: 3,7-dimethyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (theobromin).

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8). Dùng *nước* làm dung môi.
Lấy 0,500 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 8. Chuẩn bị 1 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.
Sẽ có tủa tạo thành khi thêm dung dịch đệm pH 3,5. Tủa phải tan lại hoàn toàn khi pha loãng đến 100 ml bằng *nước*.

Nước
Không được quá 1,5 % (với dạng khan) (Phụ lục 10.3).
Từ 3,0 đến 8,0 % (với dạng ngậm nước) (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,50 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
***Ethylendiamin*:** Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 30 ml *nước*, thêm 0,1 ml *dung dịch lục bromocresol (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* cho tới khi xuất hiện màu xanh lục.
1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 3,005 mg $C_2H_8N_2$.
***Theophylin*:** Sấy khoảng 0,200 g chế phẩm ở 135 °C đến khối lượng không đổi. Hòa tan cắn trong 100 ml *nước* bằng cách đun nóng, để nguội, thêm 20 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 M* và lắc. Thêm 1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* cho tới khi có màu xanh lam.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 18,02 mg $C_7H_8N_4O_2$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Giãn khí - phế quản, giãn cơ trơn mạch máu, lợi tiểu. Trị hen suyễn.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, viên nén.

THUỐC TIÊM AMINOPHYLIN
Injectio Aminophyllini

Thuốc tiêm aminophylin là dung dịch vô khuẩn chứa aminophylin hoặc aminophylin hydrat trong nước để pha thuốc tiêm không có carbon dioxyd.
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 ethylendiamin, $C_2H_8N_2$, không quá 0,295 g đối với mỗi gam theophylin khan, $C_7H_8N_4O_2$, được xác định ở phần định lượng theophylin.

Hàm lượng theophylin, $C_7H_8N_4O_2$, từ 81,4 % đến 90,0 % so với lượng ghi trên nhãn của aminophylin.

Tính chất
Dung dịch trong.

Định tính
A. Lấy một thể tích chế phẩm chứa khoảng 0,1 g aminophylin, thêm 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*, lắc đều, để yên vài phút, lọc. Rửa tủa với lượng nhỏ nước lạnh và sấy khô ở 105 °C. Phổ hấp thụ hồng ngoại của tủa phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của theophylin hoặc phổ hồng ngoại của theophylin chuẩn (Phụ lục 4.2).
B. Lấy một thể tích chế phẩm chứa khoảng 0,1 g aminophylin, thêm 2 ml *dung dịch đồng sulfat 1 %*, lắc. Màu xanh tím xuất hiện.
C. Bay hơi một lượng thể tích chế phẩm chứa khoảng 60 mg aminophylin đến khô trên đĩa sứ, thêm 1 ml *acid hydrocloric (TT)* và 0,1 g *kali clorat (TT)*, bay hơi đến khô. Cắn xuất hiện màu đỏ nhạt, khi đưa vào hơi amoniac của *dung dịch amoniac 5 M (TT)* cắn chuyển sang màu tía.

pH
Từ 8,8 đến 10,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng
Theophylin: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với 0,1 g aminophylin vào bình định mức 250 ml, thêm *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)* đến vạch. Lấy chính xác 5 ml dung dịch thu được vào bình định mức 250 ml, thêm *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)* đến vạch. Đo độ hấp thụ ở bước sóng 275 nm (Phụ lục 4.1), dùng *dung*

dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng theophylin, $C_7H_8N_4O_2$, theo A (1 %, 1 cm), lấy 650 là giá trị A (1 %, 1 cm) của theophylin ở bước sóng 275 nm.
Ethylendiamin: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng 0,5 g aminophylin vào bình nón 100 ml, thêm *nước* nếu cần để được 20 ml, thêm 0,1 ml *dung dịch lục bromocresol (TT_1)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (CĐ)* cho đến khi màu xanh lam chuyển sang xanh lục.
1 ml *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (CĐ)* tương đương với 3,005 mg $C_2H_8N_2$.
Tính lượng ethylendiamin, $C_2H_8N_2$, có trong mỗi gam theophylin, $C_7H_8N_4O_2$, được tìm thấy ở phần định lượng theophylin.

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

Loại thuốc
Thuốc trị hen suyễn.

Hàm lượng thường dùng
0,240 g/10 ml.

VIÊN NÉN AMINOPHYLIN
Tabellae Aminophyllini

Là viên nén chứa aminophylin.
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 của theophylin, $C_7H_8N_4O_2$, từ 81,4 % đến 90,0 % so với lượng ghi trên nhãn của aminophylin.

Hàm lượng của ethylendiamin, $C_2H_8N_2$, từ 10,9 % đến 12,1% so với lượng ghi trên nhãn của aminophylin.

Định tính
Lấy một lượng bột viên tương ứng với 0,5 g aminophylin, thêm 20 ml *nước*, lắc, lọc, thêm từng giọt 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* vào dịch lọc, lắc. Để yên vài phút, lọc, tủa dùng làm định tính mục A, B và dịch lọc làm định tính mục C. Rửa tủa với lượng nhỏ *nước* lạnh, kết tinh lại bằng nước nóng và sấy khô tủa thu được ở 105 °C.
A. Tủa có điểm chảy khoảng 271 °C (Phụ lục 6.7).
B. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tủa phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của theophylin hoặc phổ hấp thụ hồng ngoại của theophylin chuẩn.
C. Thêm 2,0 ml *benzoyl clorid (TT)* vào dịch lọc. Kiềm hóa bằng *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)*, lắc mạnh, lọc lấy tủa và rửa bằng *nước* lạnh. Kết tinh lại bằng hỗn hợp *nước - ethanol 96 %* (1 : 3), rửa và sấy khô ở 100 °C. Tinh thể có điểm chảy khoảng 250 °C (Phụ lục 6.7)
D. Hòa tan lượng bột viên tương ứng khoảng 0,25 g aminophylin với 5 ml *nước*, lọc. Thêm 2 ml *dung dịch đồng sulfat 1 % (TT)* vào 2 ml dịch lọc, lắc. Màu xanh tía xuất hiện.

Độ hòa tan của theophylin (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *đệm phosphat chuẩn pH 7,0 (TT)*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - nước (45 : 55).
Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 10 ml dịch lọc pha loãng bằng *đệm phosphat chuẩn pH 7,0 (TT)* (nếu cần) để có nồng độ tương ứng với nồng độ của dung dịch chuẩn.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg theophylin chuẩn vào bình định mức 100 ml, hòa tan và pha loãng bằng *đệm phosphat chuẩn pH 7,0 (TT)* đến vạch. Hút 1,0 ml dung dịch này vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng *đệm phosphat chuẩn pH 7,0 (TT)* đến vừa đủ.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 cm), được nhồi silica đã được gắn với nhóm phenyl (5 µm) (Cột Apex phenyl là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 273 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính lượng theophylin, $C_7H_8N_4O_2$, được hòa tan dựa vào diện tích pic theophylin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_7H_8N_4O_2$ của theophylin chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng theophylin, $C_7H_8N_4O_2$, so với lượng được quy ra từ lượng aminophylin ghi trên nhãn, được hòa tan trong 45 min.

Định lượng
Theophylin: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 80 mg aminophylin vào bình định mức 200 ml, thêm hỗn hợp 20 ml *natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và 60 ml *nước*, lắc 10 min, pha loãng bằng *nước* vừa đủ đến vạch, lắc, lọc, bỏ 20 ml dung dịch đầu. Lấy 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 250 ml, pha loãng bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 275 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng theophylin, $C_7H_8N_4O_2$, theo A (1 %, 1 cm), lấy 650 là giá trị A (1 %, 1 cm) của theophylin ở cực đại 275 nm.
Ethylendiamin: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,3 g aminophylin vào bình nón 100 ml, thêm 20 ml *nước*, lắc, đun nóng ở 50 °C trong 30 min, thêm 0,1 ml *dung dịch lục bromocresol (TT_1)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (CĐ)* cho đến khi xuất hiện màu xanh lục.

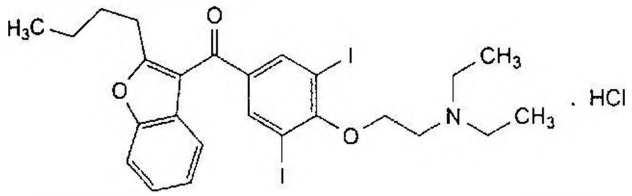
1 ml *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (CĐ)* tương đương với 3,005 mg $C_2H_8N_2$.

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

Loại thuốc
Thuốc trị hen suyễn.

Hàm lượng thường dùng
100 mg.

AMIODARON HYDROCLORID
Amiodaroni hydrochloridum



$C_{25}H_{29}I_2NO_3.HCl$ P.t.l.: 681,8

Amiodaron hydroclorid là (2-butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diiodophenyl] methanon hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{25}H_{29}I_2NO_3.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột tinh thể mịn, trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong methylen clorid, tan trong methanol, hơi tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong nước.

Định tính
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hồng ngoại của amiodaron hydroclorid chuẩn.
B. Chế phẩm phải cho phản ứng (B) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 1,0 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 VL_5 hay VN_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Từ 3,2 đến 3,8 (Phụ lục 6.2).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* bằng cách đun ở 80 °C, để nguội và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Tạp chất H
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel F_{254}.
Dung môi khai triển: Acid formic khan - methanol - methylen clorid (5 : 10 : 85).
Pha các dung dịch ngay trước khi sử dụng và tránh ánh sáng.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm vào *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg *(2-cloroethyl) diethylamin hydroclorid* (Tạp chất H) trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với *methylen clorid (TT).*
Dung dịch đối chiếu (2): Trộn đều 2,0 ml dung dịch thử với 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 50 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1), 100 µl dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm, để khô bản mỏng ngoài không khí. Phun lên bản mỏng lần lượt *thuốc thử kali iodobismuthat (TT_1)* và *dung dịch hydrogen peroxyd loãng (TT).* Quan sát ngay dưới ánh sáng ban ngày. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho thấy rõ vết tạp chất H.
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, màu của vết có R_f tương ứng với tạp chất H không đậm hơn màu của vết chính trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1) (0,02 %).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch đệm pH 4,9 - methanol - acetonitril (30 : 30 : 40).
Dung dịch đệm pH 4,9: Thêm 3,0 ml *acid acetic băng (TT)* vào 800 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 4,9 bằng dung dịch *ammoniac loãng (TT)* và pha loãng thành 1000 ml với *nước.*
Dung dịch thử: Hòa tan 0,125 g chế phẩm vào hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril (TT)* và *nước*, pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5 mg tạp chất amiodaron D chuẩn, 5 mg tạp chất amiodaron E chuẩn và 5,0 mg amiodaron hydroclorid chuẩn vào *methanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril (TT)* và *nước.*
Điều kiện sắc ký:
Cột thép không gỉ (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Triển khai sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của amiodaron.
Thời gian lưu tương đối so với amiodaron (thời gian lưu khoảng 24 min): tạp chất A khoảng 0,26; tạp chất D khoảng 0,29; tạp chất E khoảng 0,37; tạp chất B khoảng 0,49; tạp chất C khoảng 0,55; tạp chất G khoảng 0,62; tạp chất F khoảng 0,69.

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, hệ số phân giải giữa các pic tương ứng với tạp chất D và tạp chất E ít nhất là 3,5.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của từng pic tạp chất A, B, C, D, E, F, G không được lớn hơn diện tích của pic amiodaron trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

Diện tích của các pic tạp chất chưa định danh không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic amiodaron trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).

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

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích pic amiodaron trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (2-butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(diethylamino)ethoxy] phenyl] methanon.

Tạp chất B: (2-butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(ethylamino)ethoxy] -3,5-diiodophenyl] methanon,

Tạp chất C: (2-butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3-iodophenyl] methanon,

Tạp chất D: (2-butylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodo-phenyl) methanon,

Tạp chất E: (2-butylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxyphenyl)methanon,

Tạp chất F: (2-butylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3-iodo-phenyl) methanon,

Tạp chất G: [2-[(1*RS*)-1-methoxybutyl]benzofuran-3-yl][4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diiodophenyl]methanon,

Tạp chất H: 2-cloro-*N,N*-diethylethanamin (2-clorotri-ethylamin, (2-cloroethyl)diethylamin).

Iodid

Không được quá 0,015 %.

Pha đồng thời dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Dung dịch A: Hòa tan 1,50 g chế phẩm trong 40 ml *nước* ở 80 °C và lắc cho đến khi tan hoàn toàn. Để nguội và pha loãng thành 50,0 ml với *nước*.

Dung dịch thử: Thêm 1,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và 1,0 ml *dung dịch kali iodat 0,05 M* vào 15,0 ml dung dịch A. Pha loãng thành 20,0 ml với *nước*. Để yên trong chỗ tối khoảng 4 h.

Dung dịch đối chiếu: Thêm 1,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* 1,0 ml *dung dịch kali iodid 88,2 mg/l* và 1,0 ml *dung dịch kali iodat 0,05 M (TT)* vào 15,0 ml dung dịch A. Pha loãng thành 20,0 ml với *nước (TT)*. Để yên trong chỗ tối khoảng 4 h.

Cách tiến hành: Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch ở bước sóng 420 nm, dùng mẫu trắng là hỗn hợp 15,0 ml dung dịch A và 1,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, pha loãng thành 20,0 ml với *nước*. Độ hấp thụ của dung dịch thử không được lớn hơn 0,5 lần độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo Phương pháp 3. Dùng 2,0 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; 50 °C; áp suất không quá 0,3 kPa; 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 khoảng 0,600 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* và 75 ml *ethanol 96 % (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 68,18 mg $C_{25}H_{29}I_2NO_3$.HCl

Bảo quản

Đựng trong bao bì kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

Chẹn kênh kali, chống loạn nhịp.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN AMIODARON

Tabellae Amiodaroni

Là viên nén chứa amiodaron 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 amiodaron hydroclorid, $C_{25}H_{29}I_2NO_3$.HCl, 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 0,1 g amiodaron hydroclorid với 50 ml *ethanol 96 % (TT)*, lắc kỹ, lọc. Dịch lọc dùng cho các phép thử sau: Lấy 0,1 ml dịch lọc pha loãng với 20 ml *ethanol 96 % (TT)*, đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở dải sóng từ 200 nm đến 350 nm, dung dịch có cực đại hấp thụ ở 242 nm và cực tiểu hấp thụ ở 223 nm. Tỷ lệ độ hấp thụ ở 242 nm so với độ hấp thụ ở 223 nm phải từ 1,47 đến 1,61.

Lấy 5 ml dịch lọc, thêm *dung dịch amoniac 10 % (TT)*, dung dịch thu được bị đục, lọc. Thêm tiếp *dung dịch amoniac 10 % (TT)* vào dịch lọc đến khi dịch lọc không còn đục, lọc để thu được dung dịch trong (lọc qua màng lọc 0,45 µm). Lấy 2 ml dịch lọc này acid hóa bằng *dung dịch acid nitric 32 % (TT)* (kiểm tra bằng giấy chỉ thị), thêm 2 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 M (TT)*, xuất hiện tủa trắng, tủa này tan trong *dung dịch amoniac 10 % (TT)*, tủa xuất hiện lại khi thêm *dung dịch acid nitric 32 % (TT)*.

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 amiodaron hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch đệm pH 4,9 - methanol - acetonitril (30 : 30 : 40).

Dung dịch đệm pH 4,9: Thêm 3,0 ml *acid acetic băng (TT)* vào 800 ml *nước*, chỉnh về pH 4,9 bằng *dung dịch amoniac 10 %* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Dung môi pha mẫu: Hỗn hợp *acetonitril - nước* (1 : 1).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm đã nghiền mịn tương ứng với 25 mg amiodaron hydroclorid vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml hỗn hợp *acetonitril - nước* (1 : 1), lắc siêu âm 15 min, để nguội, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Lấy chính xác 1 ml dung dịch thử vào bình định mức 200 ml, pha loãng và làm vừa đủ bằng hỗn hợp *acetonitril - nước* (1 : 1).

Điều kiện sắc ký :

Cột thép không gỉ (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung môi pha mẫu.

Tiêm dung dịch đối chiếu, số đĩa lý thuyết của cột xác định trên pic chính của dung dịch đối chiếu phải không nhỏ hơn 7000.

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

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy

Môi trường hòa tan: 1000 ml *dung dịch natri laurylsulfat 0,25 %*.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Lấy một phần môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ tương ứng với dung dịch chuẩn.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg amiodaron hydroclorid chuẩn vào bình định mức 200 ml, hòa tan và pha loãng vừa đủ bằng *ethanol 96 % (TT)*. Hút chính xác 5 ml dung dịch này pha loãng thành 50,0 ml bằng môi trường hòa tan.

Đo độ hấp thụ ánh sáng ở bước sóng 243 nm (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử, so với mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Từ lượng amiodaron hydroclorid chuẩn, độ pha loãng của dung dịch chuẩn và dung dịch thử, tính hàm lượng amiodaron hydroclorid, $C_{25}H_{29}I_2NO_3$.HCl, đã hòa tan.

Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng amiodaron hydroclorid, $C_{25}H_{29}I_2NO_3$.HCl, 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, điều kiện sắc ký như mô tả trong mục Tạp chất liên quan.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg amiodaron hydroclorid vào bình định mức 200 ml, hòa tan và pha loãng vừa đủ bằng hỗn hợp *acetonitril - nước* (1 : 1).

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 20 mg amiodaron hydroclorid vào bình định mức 200 ml, thêm 170 ml hỗn hợp *acetonitril - nước* (1 : 1), lắc siêu âm 15 min để hòa tan, để nguội, thêm hỗn hợp *acetonitril - nước* (1 : 1) tới vừa đủ, lắc đều, lọc.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Số đĩa lý thuyết của cột xác định trên pic chính của dung dịch chuẩn phải không nhỏ hơn 3000.

Tính hàm lượng amiodaron hydroclorid $C_{25}H_{29}I_2NO_3$.HCl trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{25}H_{29}I_2NO_3$.HCl trong amiodaron hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

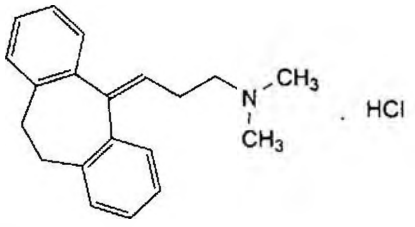
Thuốc chẹn kênh kali; chống loạn nhịp nhóm III.

Hàm lượng thường dùng

200 mg.

AMITRIPTYLIN HYDROCLORID

Amitriptylini hydrochloridum



$C_{20}H_{23}N.HCl$ P.t.l: 313,9

Amitriptylin hydroclorid là 3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo [*a*,*d*][7]annulen-5-yliden)-*N*,*N*-dimethylpropan-1-amin hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{20}H_{23}N.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể không màu hoặc bột trắng hay gần như trắng. Dễ tan trong nước, ethanol 96 % và methylen clorid.

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 amitriptylin hydroclorid chuẩn.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu N_7 (Phụ lục 9.3), phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10 ml bằng cùng dung môi. Thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* và 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)*. Dung dịch phải có màu vàng. Thêm 0,4 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*. Dung dịch chuyển sang màu đỏ.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril - dung dịch đệm pH 7,0* (35 : 65).

Dung dịch đệm pH 7,0: Hòa tan 5,23 g *dikali hydrophosphat (TT)* trong 1000 ml với *nước*, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg dibenzosuberon chuẩn (tạp chất A) và 5,0 mg cyclobenzaprin hydroclorid chuẩn (tạp chất B) trong 5,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped polar-embedded octadecylsilyl amorphous organosilica polymer* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của amitriptylin.

Thời gian lưu tương đối so với amitriptylin (thời gian lưu khoảng 14 min): Tạp chất B khoảng 0,9; tạp chất A khoảng 2,2.

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 B với pic của amitriptylin ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Tạp chất B: 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 (2) (0,1 %).

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic amitriptylin 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 3 lần diện tích pic amitriptylin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a*,*d*][7]annulen-5-on (dibenzosuberon).

Tạp chất B: 3-(5*H*-dibenzo[*a*,*d*][7]annulen-5-yliden)-*N*,*N*-dimethylpropan-1-amin (cyclobenzaprin).

Tạp chất C: 3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a*,*d*][7]annulen-5-yliden)-*N*-methylpropan-1-amin (nortriptylin).

Tạp chất D: 5-[3-(dimethylamino)propyl)]-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a*,*d*][7]annulen-5-ol.

Tạp chất E: *N*,*N*-dimethyl-3-(1,2,3,4,4a,10,11,11a-octahydro-5*H*-dibenzo[*a*,*d*][7]annulen-5-yliden)propan-1-amin.

Tạp chất F: (5*EZ*,10*RS*)-5-[3-(dimethylamino)propyliden)-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a*,*d*][7]annulen-5-ol.

Tạp chất G: 10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a*,*d*][7]annulen-5-ol (dibenzosuberol).

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 6. 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; 105 °C, 2 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 0,250 g chế phẩm trong 30 ml *ethanol 96 % (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 31,39 mg $C_{20}H_{24}ClN$.

Bảo quản
Bảo quản tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống trầm cảm 3 vòng, ức chế tái thu nạp monoamin.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN AMITRIPTYLIN
Tabellae Amitriptylini

Là viên nén chứa amitriptylin 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 amitriptylin hydroclorid, $C_{20}H_{23}N.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 10 mg amitriptylin hydroclorid với 100 ml *methanol (TT)*, lọc và pha loãng 10 ml dịch lọc thành 100 ml với *methanol (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được phải phù hợp với phổ của dung dịch amitriptylin hydroclorid chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi.
B. 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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, 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 amitriptylin hydroclorid chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương với nồng độ amitriptylin hydroclorid trong dung dịch thử.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thu được ở hấp thụ cực đại khoảng 239 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng amitriptylin hydroclorid, $C_{20}H_{23}N.HCl$, hòa tan trong mỗi viên, dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{20}H_{23}N.HCl$ của amitriptylin hydroclorid chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng amitriptylin hydroclorid, $C_{20}H_{23}N.HCl$, 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 đệm phosphat (42 : 58).
Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 11,04 g *natri dihydrophosphat monohydrat (TT)* trong 900 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 2,5 ± 0,5 bằng *acid phosphoric (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng amitriptylin hydroclorid chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,2 mg amitriptylin hydroclorid trong 1 ml.
Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg amitriptylin hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động và lắc kỹ, pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột thép không gỉ (30 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 - 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic amitriptylin hydroclorid không lớn hơn 2,0; số đĩa lý thuyết của cột không dưới 800; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic amitriptylin hydroclorid không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{20}H_{23}N.HCl$ của amitriptylin hydroclorid chuẩn, tính hàm lượng amitriptylin hydroclorid, $C_{20}H_{23}N.HCl$, có trong một viên.

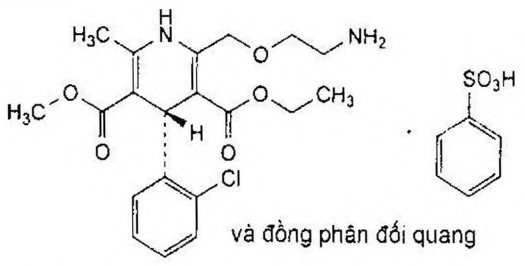
Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống trầm cảm.

Hàm lượng thường dùng
10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg và 150 mg.

AMLODIPIN BESILAT

Amlodipini besilas



$C_{20}H_{25}ClN_2O_5.C_6H_6O_3S$ P.t.l: 567,1

Amlodipin besilat là 3-ethyl 5-methyl (4*RS*)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-clorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat benzensulfonat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{20}H_{25}ClN_2O_5.C_6H_6O_3S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng.

Dễ tan trong methanol, hơi tan trong ethanol khan, khó tan trong nước và 2-propanol.

Định tính

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

Góc quay cực

Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *methanol (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). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: Dung dịch amoni acetat 0,23 % - methanol (30 : 70).

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

Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) 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 đối chiếu (2): Hòa tan 2,5 mg tạp chất B chuẩn của amlodipin và 2,5 mg tạp chất G chuẩn của amlodipin trong pha động 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 pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 2,5 mg amlodipin chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất D, E và F) trong 5 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Hoà tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của amlodipin trong *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 50,0 mg amlodipin besilat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 237 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1), (2), (3) và (4).

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

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo amlodipin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất D, E và F. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với amlodipin (thời gian lưu khoảng 20 min): Tạp chất G khoảng 0,21; tạp chất B khoảng 0,25; tạp chất D khoảng 0,5; tạp chất F khoảng 0,8; tạp chất E khoảng 1,3.

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 G với pic của tạp chất B ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất D là 1,7; tạp chất F là 0,7.

Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,15 %).

Tạp chất E, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được 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 các tạp chất: Không được quá 0,8 %.

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 %); bỏ qua pic của benzen sulfonat (thời gian lưu tương đối so với amlodipin khoảng 0,14).

Ghi chú:

Tạp chất A: 3-ethyl 5-methyl (4*RS*)-4-(2-clorophenyl)-2-[[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)ethoxy]methyl]-6-methyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat.

Tạp chất B: 3-ethyl 5-methyl (4*RS*)-4-(2-clorophenyl)-6-methyl-2-[[2-[[2-(methylcarbamoyl)benzoyl]amino]ethoxy] methyl] -1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat.
Tạp chất D: 3-ethyl 5-methyl 2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-clorophenyl)-6-methylpyridin-3,5-dicarboxylat.
Tạp chất E: Dimethyl (4*RS*)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-clorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat.
Tạp chất F: Dimethyl (4*RS*)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-clorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat.
Tạp chất G: Dimethyl 4-(2-clorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat.
Tạp chất H: Acid 2-[[2-[[(4*RS*)-4-(2-clorophenyl)-3-(ethoxy-carbonyl) -5-(methoxycarbonyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]methoxy]ethyl]carbamoyl]benzoic.

Nước
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1,000 g chế phẩm.

Tro sulfat
Không được quá 0,2 % (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 (2), dung dịch đối chiếu (5).
Tính hàm lượng của $C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (5) và hàm lượng được công bố của $C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$ trong amlodipin besilat chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chẹn kênh calci.

Chế phẩm
Nang, viên nén.

VIÊN NÉN AMLODIPIN
Tabellae Amlodipini

Là viên nén chứa amlodipin besilat.
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 amlodipin, $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$, 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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: Lắc hỗn hợp *acid acetic băng - nước - methyl isobutyl ceton* (25 : 25 : 50), để tách lớp, lấy lớp trên.
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 10 mg amlodipin với 2 ml *methanol (TT)*, ly tâm lấy dịch trong.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan amlodipin besilat chuẩn trong *methanol (TT)* để được dung dịch có chứa 5 mg amlodipin trong 1 ml.
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 khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để bay hơi dung môi. Quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 365 nm.
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. Trong mục Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc lý lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động và *Điều kiện sắc ký* như mô tả ở mục Định lượng.
Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg amlodipin, hòa tan trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với pha động. Ly tâm lấy dịch trong.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động và pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 5 mg amlodipin besilat chuẩn trong 5 ml *dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc (TT)*. Đun nóng ở 70 °C trong 45 min.
Cách tiến hành:
Thời gian lưu tương đối giữa pic amlodipin và pic tạp chất D là khoảng 0,5.
Tiêm dung dịch phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic tương ứng với amlodipin và pic tạp chất D ít nhất là 4,5.
Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Tiến hành sắc ký đối với dung dịch thử trong khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của amlodipin. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, hai lần diện tích của pic tương ứng với tạp chất D không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Tổng diện tích của tất cả các pic tạp khác không được lớn hơn diện tích của pic chính trên trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Bỏ qua pic tương ứng với benzen sulfonat (thời gian lưu tương đối khoảng 0,2) và bất kỳ pic nào có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).*
Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch chuẩn: Dung dịch amlodipin besilat chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ tương ứng với nồng độ amlodipin besilat trong dung dịch thử.
Dung dịch thử: Lấy một phần môi trường sau khi hòa tan và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu.
Đo độ hấp thụ của các dung dịch ở bước sóng 239 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng amlodipin, $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$ trong amlodipin besilat chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng amlodipin, $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

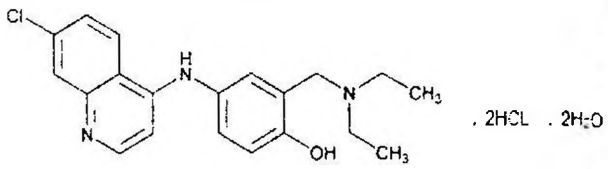
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch đệm triethylamin pH 3,0 - methanol - acetonitril (50 : 35 : 15)
Dung dịch đệm triethylamin pH 3,0: Hòa tan 7,0 ml *triethylamin (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 3,0 ± 0,1 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 70 mg amlodipin besilat chuẩn hòa tan trong pha động và pha loãng với pha động thành 100,0 ml. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với pha động.
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 50 mg amlodipin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm 10 min, để nguội, thêm pha động đến vạch, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột thép không gỉ (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 237 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm riêng biệt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng amlodipin, $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$, trong chế phẩm dựa vào diện tích của pic amlodipin trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$ trong amlodipin besilat chuẩn.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng
5 mg; 10 mg.

AMODIAQUIN HYDROCLORID
Amodiaquini hydrochloridum



$C_{20}H_{22}ClN_3O.2HCl.2H_2O$ P.t.l: 464,8

Amodiaquin hydroclorid là 4-[(7-cloro-4-quinolinyl)amino]-2-[(diethylamino)-methyl]phenol dihydroclorid dihydrat hoặc 4-[(7-cloro-4-quinolyl)amino]-α-(diethylamino)-*o*-cresol dihydroclorid dihydrat, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{20}H_{22}ClN_3O.2HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh màu vàng, không mùi, vị hơi đắng. Tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong benzen, cloroform và ether.

Định tính
A. Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 10 ml *nước* trong bình chiết, thêm 1 ml *amoniac (TT)* và chiết bằng cách lắc với 25 ml *cloroform (TT)*. Gạn lấy dịch chiết cloroform, bay hơi cloroform đến cắn và sấy khô cắn ở 105 °C trong 2 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được đo dưới dạng đĩa kali bromid phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của amodiaquin hydroclorid chuẩn được chuẩn bị tương tự trong cùng điều kiện như với mẫu thử.
B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* nồng độ 10 µg/ml phải giống với phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch amodiaquin hydroclorid chuẩn có cùng nồng độ, trong cùng dung môi.
C. Dung dịch chế phẩm phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).
D. 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 amodiaquin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ trong của dung dịch
Dung dịch 2 % chế phẩm trong *nước* phải trong (Phụ lục 9.2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, dung dịch chuẩn, dung dịch thử, dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính hàm lượng phần trăm tạp chất (nếu có) trên sắc ký đồ của dung dịch thử bằng phương pháp chuẩn hóa.

Giới hạn: Với mỗi tạp chất (nếu có) không được quá 0,5 %.

Nước
Từ 7,0 % đến 9,0 % (Phụ lục 10.3).

Tro sulfat
Không được quá 0,2 % (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 đệm: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*. Thêm 1,0 ml *acid percloric (TT)*, trộn đều và điều chỉnh đến pH 2,5 ± 0,5 bằng *acid phosphoric (TT)*. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.
Pha động: *Dung dịch đệm - methanol* (78 : 22). Nếu cần thì điều chỉnh tỷ lệ các thành phần trong pha động để đạt yêu cầu về tính phù hợp của hệ thống.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm cho vào bình định mức thích hợp, hòa tan và thêm *nước* vừa đủ đến vạch để được dung dịch có nồng độ amodiaquin hydroclorid khoảng 0,15 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng amodiaquin hydroclorid chuẩn cho vào bình định mức thích hợp, hòa tan và thêm *nước* vừa đủ đến vạch để được dung dịch có nồng độ amodiaquin hydroclorid khoảng 0,15 mg/ml.
Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Cân chính xác một lượng amodiaquin hydroclorid chuẩn và cloroquin phosphat chuẩn cho vào bình định mức thích hợp, hòa tan và thêm *nước* vừa đủ đến vạch để được dung dịch có nồng độ amodiaquin hydroclorid khoảng 0,15 mg/ml và cloroquin phosphat khoảng 0,15 mg/ml.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 224 nm.
Nhiệt độ cột: (25 ± 5) °C.
Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và ghi lại sắc ký đồ. Thời gian lưu tương đối của pic amodiaquin hydroclorid là 1,0 và của pic cloroquin phosphat là 0,8; độ phân giải giữa pic của amodiaquin hydroclorid và cloroquin phosphat không được nhỏ hơn 1,5; hệ số đối xứng cho cả hai pic không được lớn hơn 1,5; và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic giữa 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng $C_{20}H_{22}ClN_3O.2HCl$ dựa vào diện tích của pic amodiaquin hydroclorid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{20}H_{22}ClN_3O.2HCl$ trong amodiaquin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Thuốc điều trị sốt rét.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN AMODIAQUIN HYDROCLORID
Tabellae Amodiaquini hydrochloridi

Là viên nén chứa amodiaquin 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 amodiaquin, $C_{20}H_{22}ClN_3O$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. 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 amodiaquin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng khoảng 30 mg amodiaquin hydroclorid với 10 ml *nước*, lọc. 2 ml dịch lọc phải cho phản ứng định tính của clorid (Phản ứng A, 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: 30 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan lọc, pha loãng dịch lọc đến nồng độ thích hợp với *nước* (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 342 nm với mẫu trắng là *nước*. Tính hàm lượng amodiaquin, $C_{20}H_{22}ClN_3O$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch amodiaquin hydroclorid chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng amodiaquin 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: Dung dịch đệm - methanol (78 : 22). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung dịch đệm : Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*. Thêm 1,0 ml *acid percloric (TT)*, trộn đều và điều chỉnh tới pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch acid hydrocloric 1 % (tt/tt): Pha loãng 10 ml *acid hydrocloric (TT)* thành 1000 ml với *nước*.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch amodiaquin hydroclorid chuẩn nồng độ 0,15 mg/ml trong *nước*.
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 60 mg amodiaquin hydroclorid

vào bình định mức 100,0 ml, thêm 60 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 % (tt/tt)*, lắc siêu âm trong 25 min ở nhiệt độ 29 °C, thêm *dung dịch acid hydrocloric 1 % (tt/tt)* vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 20 ml bằng *nước*.

Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa 0,15 mg/ml amodiaquin hydroclorid chuẩn và 0,15 mg/ml cloroquin phosphat chuẩn trong *nước*.

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 224 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, ghi sắc ký đồ, thời gian lưu tương đối là 1,0 đối với pic amodiaquin và 0,8 với pic cloroquin; độ phân giải giữa hai pic amodiaquin hydroclorid và cloroquin phosphat không nhỏ hơn 1,5, hệ số đối xứng của hai pic không được lớn hơn 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trong 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng amodiaquin, $C_{20}H_{22}ClN_3O$, có trong một viên dựa vào diện tích pic đáp ứng của amodiaquin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{20}H_{22}ClN_3O$ trong amodiaquin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc chống sốt rét.

Hàm lượng thường dùng

200 mg.

AMONI CLORID

Amonii chloridum

NH_4Cl P.t.l: 53,49

Amoni clorid phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % NH_4Cl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể không màu, dễ tan trong nước.

Định tính

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

B. 10 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) cho phản ứng của muối amoni (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

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 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 0,05 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)*. Để chuyển màu dung dịch, không được dùng quá 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*.

Bromid và iodid

Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 0,05 ml *dung dịch cloramin T 2 % (TT)*. Sau 1 min, thêm 2 ml *cloroform (TT)* và lắc mạnh. Lớp cloroform phải không màu.

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.

Calci

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.3).

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

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 dung dịch 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; 2 h).

Tro sulfat

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

Dùng 2,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong 20 ml *nước*. Thêm một hỗn hợp gồm 5 ml *formaldehyd (TT)* đã được trung tính hóa trước theo chỉ thị là *dung dịch phenolphtalein (TT)* và 20 ml *nước*. Sau 1 min đến 2 min, chuẩn độ chậm bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ)*. Dùng 0,2 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* làm chỉ thị.

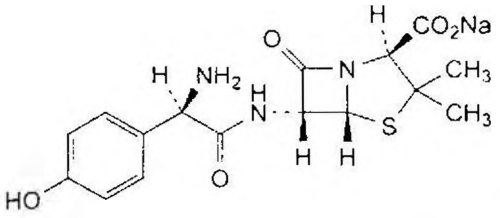
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ)* tương đương với 53,49 mg NH_4Cl.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Dùng để acid hóa nước tiểu và điều trị nhiễm kiềm chuyển hóa.

Chế phẩm
Dung dịch uống.

AMOXICILIN NATRI
Amoxicillinum natricum



$C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$ P.t.l.: 387,4

Amoxicilin natri là (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat natri, phải chứa từ 89,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$, tính theo chế phẩm khan.
Amoxicilin natri là sản phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất
Bột trắng hay gần như trắng, rất hút ẩm.
Rất tan trong nước, hơi tan trong ethanol khan, rất khó tan trong aceton.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, D.
Nhóm II: B, C, D.
A. Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 5 ml *nước*, thêm 0,5 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*, khuấy đều và để yên trong nước đá 10 min. Lọc lấy tinh thể và rửa với 2 - 3 ml hỗn hợp dung môi gồm 1 thể tích *nước* và 9 thể tích *aceton (TT)*, sấy ở 60 °C trong 30 min. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tinh thể thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của amoxicilin trihydrat chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G* đã được silan hóa.
Dung môi khai triển: *Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 % đã được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng acid acetic băng* (10 : 90).
Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 10 ml *dung dịch natri bicarbonat 4,2 % (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg amoxicilin trihydrat chuẩn trong 10 ml *dung dịch natri bicarbonat 4,2 % (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg amoxicilin trihydrat chuẩn và 25 mg ampicilin trihydrat chuẩn trong 10 ml *dung dịch natri bicarbonat 4,2 % (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Đặt bản mỏng vào bình bão hòa hơi iod cho đến khi các vết xuất hiện và kiểm tra bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương đương với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách ra rõ ràng.
C. Chế phẩm phải cho phản ứng B trong phép thử phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin (Phụ lục 8.3).
D. Chế phẩm phải cho phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Kiểm tra ngay sau khi pha.
Dung dịch thu được không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2). Dung dịch lúc đầu có thể có màu hồng nhưng chỉ trong thời gian rất ngắn, sau 5 min độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch đo ở bước sóng 430 nm (Phụ lục 4.1) không được lớn hơn 0,20.

pH
Từ 8,0 đến 10,0 (Phụ lục 6.2).
Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng
Từ +240° đến +290°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 62,5 mg chế phẩm trong *dung dịch kali biphthalat 0,4 %* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm phosphat pH 5,0: Hút 250 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)*, thêm *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* đến pH 5,0 và pha loãng với *nước* thành 1000,0 ml.
Pha động A: *Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 5,0* (1 : 99).
Pha động B: *Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 5,0* (20 : 80).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 20,0 ml bằng cùng dung môi. Chuẩn bị ngay trước khi dùng.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 30,0 mg amoxicilin trihydrat chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 4,0 mg cefadroxil chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Lấy 5,0 ml dung dịch này thêm vào 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 100 ml với pha động A.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml với pha động A. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với pha động A.
Dung dịch đối chiếu (4): Thêm 1,0 ml *nước* vào 0,20 g *amoxicilin trihydrat (TT)*. Lắc đều và thêm từng giọt *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* để hòa tan hoàn toàn. pH của dung dịch thu được khoảng 8,5. Để dung dịch này ở nhiệt độ phòng trong 4 h. Pha loãng 0,5 ml dung dịch này thành 50,0 ml với pha động A.
Điều kiện sắc ký:
Cột thép không gỉ (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 với chương trình gradient dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - t_R	92	8
t_R - (t_R + 25)	92 → 0	8 → 100
(t_R + 25) - (t_R+ 40)	0	100
(t_R + 40) - (t_R+ 55)	92	8

[t_R là thời gian lưu của amoxicilin xác định bằng dung dịch đối chiếu (3)].
Nếu phải điều chỉnh pha động để đạt được yêu cầu về độ phân giải thì việc điều chỉnh tỷ lệ thành phần sẽ được áp dụng ngay tại thời điểm bắt đầu chương trình gradient và cả trong phần Định lượng.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch đối chiếu (2) và (3), tiến hành sắc ký đẳng dòng với tỷ lệ pha động tại thời điểm bắt đầu. Tiêm dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (4), tiến hành sắc ký với chương trình gradient dung môi đã nêu ở trên. Tiêm pha động A để làm mẫu trắng, tiến hành sắc ký với chương trình gradient dung môi đã nêu ở trên.
Xác định các tạp chất: Trên sắc ký đồ thu được với dung dịch đối chiếu (4), 3 pic chính được rửa giải ra sau pic amoxicilin lần lượt là tạp chất C, dimer amoxicilin (tạp chất J; n = 1) và trimer amoxicilin (tạp chất J; n = 2).
Thời gian lưu tương đối so với amoxicilin của các chất như sau: Tạp chất C = khoảng 3,4; Tạp chất J (n = 1) = khoảng 4,1; Tạp chất J (n = 2) = khoảng 4,5.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), hệ số phân giải giữa pic của amoxicilin và pic của cefadroxil ít nhất là 2,0. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ giữa pha động A và pha động B.
Giới hạn:
Tạp chất J (n = 1): Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2), diện tích của pic tương ứng với tạp chất J (n = 1) không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) (3,0 %).
Các tạp chất khác: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2), diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính và pic tương ứng với tạp chất J (n = 1) không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) (2,0 %).
Tổng tất cả các tạp: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2), tổng diện tích của tất cả các pic phụ ngoài pic chính không được lớn hơn 9 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) (9,0 %).
Bỏ qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

N,N-dimethylanilin
Không được quá 20 phần triệu.
Xác định bằng phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 10.16, phương pháp 1 hoặc 2).

Acid 2-ethylhexanoic
Không được quá 0,8 % (theo khối lượng) (Phụ lục 10.17).

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm 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.

Nước
Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,400 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn
Dưới 0,25 EU/mg (Phụ lục 13.2).
Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất các dạng thuốc tiêm phân liều mà không tiến hành các biện pháp thích hợp để loại nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu này.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3), tiến hành như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Pha động: Hỗn hợp pha động A và pha động B với tỷ lệ tại thời điểm bắt đầu của chương trình gradient đã nêu, điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch đối chiếu (1) 6 lần. Phép thử không có giá trị nếu độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính lớn hơn 1,0 %.
Tiêm lần lượt dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1). Hàm lượng phần trăm của amoxicilin natri bằng hàm lượng phần trăm của amoxicilin nhân với hệ số 1,060.

Bảo quản
Đựng trong bao bì kín.
Nếu là nguyên liệu vô khuẩn: Đựng trong bao bì kín, vô khuẩn và tránh sự xâm nhập của vi khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM AMOXICILIN
Amoxicillini pro injectione

Bột pha tiêm amoxicilin là bột kết tinh vô khuẩn của amoxicilin natri đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chỉ pha với nước vô khuẩn để tiêm ngay trước khi dùng.
Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, phải từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc trắng ngà.

Định tính
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hồng ngoại của amoxicilin natri chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 % đã được điều chỉnh đến pH 5,0 với acid acetic băng (10 : 90).
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm trong *dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT)* để được dung dịch có nồng độ amoxicilin 0,25 %.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch amoxicilin trihydrat chuẩn 0,25 % trong *dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT).*
Dung dịch đối chiếu (2): Pha dung dịch có chứa amoxicilin trihydrat chuẩn và ampicilin trihydrat chuẩn trong *dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT)* để có nồng độ mỗi chất là 0,25 %.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Cho vào bình chứa hơi iod để phát hiện các vết.
Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương đương về vị trí, màu sắc, kích thước với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi 2 vết của dung dịch đối chiếu (2) được tách rời rõ ràng.
C. Có phản ứng đặc trưng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm
Pha chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* để được dung dịch chứa 10 % amoxicilin, pH phải từ 8,0 đến 10,0 (Phụ lục 6.2).

Nước
Không được quá 4,0 % (Phụ lục 10.3). Dùng 0,3 g bột thuốc.

Nội độc tố vi khuẩn
Hòa tan một lượng chế phẩm trong *nước BET (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ amoxicilin 10 mg/ml (dung dịch A). Giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 2,5 EU/ml. Tiến hành thử nghiệm sử dụng giá trị pha loãng cực đại của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat sử dụng trong thử nghiệm (Phụ lục 13.2).

Chất phân hủy
Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương 0,24 g amoxicilin, thêm 25 ml *đệm boric pH 9,0* và 0,5 ml *dung dịch anhydrid acetic (TT),* khuấy trong 3 min. Thêm 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 4,6* và chuẩn độ ngay bằng *dung dịch thủy ngân (II) nitrat 0,02 N (CĐ)* bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch thủy ngân (II) nitrat 0,02 N (CĐ)* tương đương với 7,748 mg chất phân hủy (tính theo amoxicilin natri, $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$).
Chế phẩm không được có quá 9,0 % chất phân hủy, tính theo amoxicilin natri, $C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Pha động A - pha động B (92 : 8).
Pha động A: Trộn 1 thể tích *acetonitril (TT)* với 99 thể tích dung dịch chứa 25 % (tt/tt) *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)* đã được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).*
Pha động B: Trộn 20 thể tích *acetonitril (TT)* với 80 thể tích dung dịch chứa 25 % (tt/tt) *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)* đã được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).*
Dung dịch thử: Cân thuốc trong 10 lọ để tính khối lượng trung bình của thuốc trong một đơn vị chế phẩm, trộn đều rồi cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 60 mg amoxicilin vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml pha động A, lắc trong 15 min sau đó lắc siêu âm trong 1 min rồi thêm pha động A vừa đủ đến vạch, trộn đều và lọc.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch amoxicilin trihydrat chuẩn 0,070 % trong pha động A.
Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa 0,003 % amoxicilin trihydrat chuẩn và 0,0004 % cefadroxil chuẩn trong pha động A.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (cột Hypersil ODS là thích hợp).
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Thử nghiệm chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa 2 pic amoxicilin và cefadroxil không nhỏ hơn 2. Điều chỉnh thành phần của pha động để đạt yêu cầu độ phân giải trên (nếu cần).

Tiến hành sắc ký với lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, trong một đơn vị chế phẩm từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử, và hàm lượng $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ trong amoxicilin trihydrat chuẩn.

Bảo quản
Tránh ẩm, ở nhiệt độ không quá 25 °C.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Hàm lượng thường dùng
250 mg, 500 mg, 1000 mg, tính theo amoxicilin.

BỘT PHA TIÊM AMOXICILIN VÀ ACID CLAVULANIC

Amoxicillini et Acidi clavulanici pulvis ad injectionem

Bột pha tiêm amoxicilin và acid clavulanic là bột vô khuẩn của amoxicilin natri và kali clavulanat đóng trong lọ thủy tinh nút kín.
Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng acid clavulanic, $C_8H_9NO_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc trắng ngà.

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

Giới hạn acid - kiềm
Pha chế phẩm trong nước không có *carbon dioxyd (TT)* để được dung dịch chứa 10 % amoxicilin, pH phải từ 8,0 đến 10,0 (Phụ lục 6.2).

Nước
Không được quá 3,5 % (Phụ lục 10.3). Dùng 0,5 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn
Tiến hành thử theo chuyên luận "Phép thử nội độc tố vi khuẩn" (Phụ lục 13.2).
Hòa tan một lượng chế phẩm trong *nước BET (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ amoxicilin 10 mg/ml (dung dịch A). Giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 2,5 EU/ml.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp 5 thể tích *methanol (TT)* và 95 thể tích *dung dịch natri dihydrophosphat monohydrat 0,78 %* đã được điều chỉnh đến pH 4,4 bằng *acid phosphoric (TT)* hoặc bằng *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT).*
Dung dịch chuẩn: Dung dịch amoxicilin trihydrat chuẩn và clavulanat lithi chuẩn (hoặc clavulanat kali chuẩn) trong *nước* có nồng độ tương ứng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, là 0,5 mg/ml và acid clavulanic, $C_8H_9NO_5$, là 0,125 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân thuốc trong 10 lọ, tính khối lượng trung bình và trộn đều. Cân chính xác một lượng chế phẩm, tương ứng với khoảng 50 mg amoxicilin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml *nước*, lắc cho tan, pha loãng bằng *nước* đến vạch, lắc đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột thép không gỉ (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 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. Thời gian lưu tương đối của acid clavulanic khoảng 0,5 và amoxicilin là 1,0. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic amoxicilin và acid clavulanic không nhỏ hơn 3,5; hệ số đối xứng của pic amoxicilin và acid clavulanic không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic amoxicilin và acid clavulanic không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, và acid clavulanic, $C_8H_9NO_5$, 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, hàm lượng $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ của amoxicilin trihydrat chuẩn và $C_8H_9NO_5$ của clavulanat lithi chuẩn (hoặc clavulanat kali chuẩn).

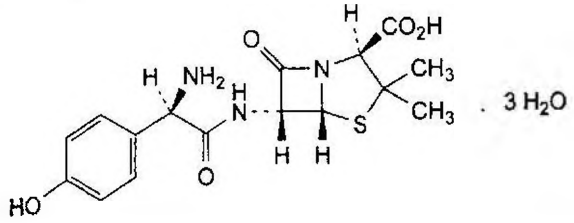
Bảo quản
Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô, mát và tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Hàm lượng thường dùng
0,6 g (0,5 g amoxicilin và 0,1 g acid clavulanic).
1,2 g (1,0g amoxicilin và 0,2 g acid clavulanic).

AMOXICILIN TRIHYDRAT

Amoxicillinum trihydricum



$C_{16}H_{19}N_3O_5S.3H_2O$ P.t.l: 419,4

Amoxicilin trihydrat là acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic trihydrat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, tính theo chế phẩm khan.

Sản phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng.

Khó tan trong nước và rất khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong dầu béo. Tan trong các dung dịch acid loãng và dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

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 amoxicilin trihydrat chuẩn.

B. Tiến hành phương pháp sắc ký lớp mỏng theo "Định tính các penicilin" (Phụ lục 8.2), dùng pha động B.

C. Chế phẩm phải cho phản ứng B trong phép thử "Phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin" (Phụ lục 8.3).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan riêng biệt 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,5 M (TT)* và 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch amoniac 2 M (TT)*. Quan sát ngay sau khi hòa tan, cả hai dung dịch trên không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2).

pH

Dung dịch S: Lắc siêu âm hoặc đun nóng nhẹ để hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 50,0 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*.

pH của dung dịch S phải từ 3,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +290° đến +315°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 5.13).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm pH 5,0: Thêm *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* vào 250 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)* đến pH 5,0 và pha loãng thành 1000,0 ml bằng *nước*.

Pha động A: Acetonitril - dung dịch đệm pH 5,0 (1 : 99).

Pha động B: *Acetonitril - dung dịch đệm pH 5,0* (20 : 80).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Dùng ngay sau khi pha.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 30,0 mg amoxicilin trihydrat chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 4,0 mg cefadroxil chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Hút 5,0 ml dung dịch thu được và 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thêm pha động A vừa đủ 100 ml.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động A.

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: 50 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 - t_R	92	8
t_R - (t_R + 25)	92 → 0	8 → 100
(t_R + 25) - (t_R + 40)	0	100
(t_R + 40) - (t_R + 55)	92	8

t_R = thời gian lưu của amoxicilin xác định được ở sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Nếu điều chỉnh tỷ lệ pha động để đạt được độ phân giải yêu cầu, việc điều chỉnh này phải được thực hiện ngay tại thời điểm 0 của chương trình dung môi và ở phần Định lượng.

Tiến hành sắc ký đẳng dòng với thành phần pha động như thời điểm bắt đầu chương trình dung môi với dung dịch đối chiếu (2) và (3). Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi ở trên với dung dịch thử (2) và mẫu trắng là pha động A.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của amoxicilin với pic của cefadroxil ít nhất là 2,0 (điều chỉnh tỷ lệ pha động A : B nếu cần).

Giới hạn:

Các tạp chất: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1 %).

Ghi chú:
Tạp chất A: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (acid 6-aminopenicilanic).
Tạp chất B: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*S*)2-amino-2-(4-hydroxyphenyl) acetyl] amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptan-2-carboxylic (L-amoxicilin).
Tạp chất C: Acid (4*S*)-2-[5-(4-hydroxyphenyl)-3,6-dioxopiperazin-2-yl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (amoxicilin diketopiperazin).
Tạp chất D: Acid (4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl) acetyl]amino]carboxymethyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (acid peniciloic của amoxicilin).
Tạp chất E: Acid (2*RS*,4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (acid peniloic của amoxicilin).
Tạp chất F: 3-(4-hydroxyphenyl)pyrazin-2-ol.
Tạp chất G: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl) acetyl]amino]-2-(4-hydroxyphenyl) acetyl] amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptan-2-carboxylic (D-(4-hydroxyphenyl)glycylamoxicilin).
Tạp chất H: Acid (2*R*)-2-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetic.
Tạp chất I: Acid (2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetic.
Tạp chất J: Các co-oligomer của amoxicilin và acid peniciloic của amoxicilin.
Tạp chất K: Các oligomer của acid peniciloic của amoxicilin.
Tạp chất L: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl) acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (6-APA amoxicilin amid).

N,N-Dimethylanilin
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 1 hoặc 2).

Nước
11,5 % đến 14,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,100 g chế phẩm.

Tro sulfat
Không được quá 1,0 % (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.
Pha động: Tỷ lệ ban đầu của pha động A và B. Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1).
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic amoxicilin trihydrat trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1) thu được từ 6 lần tiêm không được lớn hơn 1,0%.
Tính hàm lượng phần trăm của $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ trong amoxicilin trihydrat chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Chế phẩm
Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch.

BỘT PHA HỖN DỊCH AMOXICILIN
Pulveres Amoxicillini ad suspensionum peroralum

Là thuốc bột chứa amoxicilin trihydrat.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột thuốc khô tơi, không bị ẩm vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Aceton - nước - toluen - acid acetic băng (65 : 10 : 10 : 2,5)
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột thuốc tương ứng 100 mg amoxicilin trong 20 ml hỗn hợp gồm *aceton - dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (4 : 1), lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha amoxicilin trihydrat chuẩn trong hỗn hợp gồm *aceton - dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (4 : 1) để được dung dịch chứa 0,5 % amoxicilin.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 2 µl mỗi 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 ở nhiệt độ phòng. Phun *dung dịch ninhydrin 0,3 % trong ethanol (TT)*, rồi sấy ở 90 °C trong 15 min. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu phải tương ứng về màu sắc và giá trị R_f.
B. 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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH
pH của hỗn dịch tạo thành được chuẩn bị như hướng dẫn trên nhãn phải từ 5,0 đến 7.5 (Phụ lục 6.2).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch A: Hòa tan 13.6 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 2000 ml *nước*, điều chỉnh tới pH 5,0 ± 0,1 với *dung dịch kali hydroxyd 45 %.*

Pha động: *Dung dịch A - acetonitril* (96 : 4). Điều chỉnh tỷ lệ acetonitril để đạt điều kiện sắc ký yêu cầu (nếu cần).
Dung dịch chuẩn: Pha amoxicilin trihydrat chuẩn trong dung dịch A để có nồng độ amoxicilin chính xác khoảng 1,2 mg/ml. Lọc qua màng lọc có kích thước lỗ lọc 0,45 µm (chỉ dùng trong vòng 6 h).
Dung dịch thử: Lấy bột thuốc sau khi xác định độ đồng đều khối lượng, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 120 mg amoxicilin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung dịch A, lắc để hòa tan và thêm dung dịch A đến định mức, lắc đều, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm đến 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic amoxicilin không lớn hơn 2,5 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại mẫu chuẩn không lớn hơn 2,0 %.
Tiêm riêng biệt dung dịch thử và dung dịch chuẩn.
Tính hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, trong chế phẩm từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ trong amoxicilin trihydrat chuẩn.

Bảo quản
Để ở nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Hàm lượng thường dùng
250 mg, 500 mg, tính theo amoxicilin khan.

NANG AMOXICILIN
Capsulae Amoxicillini

Là nang cứng có chứa amoxicilin trihydrat.
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 amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, 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 G.*
Dung môi khai triển: *Aceton - nước - toluen - acid acetic băng* (65 : 10 : 10 : 2,5)
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng 100 mg amoxicilin trong 20 ml hỗn hợp gồm *aceton - dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (4 : 1), lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha amoxicilin trihydrat chuẩn trong hỗn hợp gồm *aceton - dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (4 : 1) để được dung dịch chứa 0,5 % amoxicilin.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 2 µl mỗi 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 ở nhiệt độ phòng. Phun *dung dịch ninhydrin 0,3 % trong ethanol (TT)*, sấy ở 90 °C trong 15 min. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu phải giống nhau về màu sắc và giá trị R_f.
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 amoxicilin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Nước
Không được quá 14,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng khoảng 0,100 g bột thuốc.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 60 min.
Cách tiến hành: Lấy một lượng dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu, pha loãng nếu cần. Đo độ hấp thụ ở bước sóng cực đại 272 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *nước*. So sánh với dung dịch amoxicilin trihydrat chuẩn trong *nước* có nồng độ tương đương. Tính hàm lượng của amoxicilin.
Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch A: Hòa tan 13,6 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 2000 ml *nước*, điều chỉnh tới pH 5,0 ± 0,1 với *dung dịch kali hydroxyd 45 %*.
Pha động: *Dung dịch A - acetonitril* (96 : 4). Điều chỉnh tỷ lệ acetonitril để đạt điều kiện sắc ký yêu cầu (nếu cần).
Dung dịch chuẩn: Pha amoxicilin trihydrat chuẩn trong dung dịch A để có nồng độ amoxicilin chính xác khoảng 1,2 mg/ml (chỉ dùng trong vòng 6 h).
Dung dịch thử: Cân thuốc trong từng nang của 20 nang, tính khối lượng trung bình, trộn đều, rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng khoảng 0,200 g amoxicilin, pha trong dung dịch A vừa đủ 200,0 ml, lắc siêu âm để hòa tan và lọc qua màng lọc có kích thước lỗ lọc không quá 1 µm (chỉ dùng trong vòng 6 h).
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm đến 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch chuẩn, tính trên pic chính thu được trên sắc ký đồ: hệ số

dung lượng phải nằm trong khoảng 1,1 đến 2,8; số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1700; hệ số đối xứng không lớn hơn 2,5 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại mẫu chuẩn không lớn hơn 2,0 %.
Tiêm riêng biệt dung dịch thử và dung dịch chuẩn.
Tính hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, trong nang từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử và hàm lượng $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ trong amoxicilin trihydrat chuẩn.

Bảo quản
Để ở nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Hàm lượng thường dùng
250 mg, 500 mg, tính theo amoxicilin khan.

VIÊN NÉN AMOXICILIN
Tabellae Amoxicillini

Là viên nén chứa amoxicilin trihydrat.
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 amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, từ 90,0 % đến 120,0 % 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: Aceton - nước - toluen - acid acetic băng (65 : 10 : 10 : 2,5)
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng 100 mg amoxicilin trong 20 ml hỗn hợp gồm *aceton - dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (4 : 1), lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha amoxicilin trihydrat chuẩn trong hỗn hợp gồm *aceton - dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (4 : 1) để được dung dịch chứa 0,5 % amoxicilin.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 2 µl mỗi 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 ở nhiệt độ phòng. Phun *dung dịch ninhydrin 0,3 % trong ethanol (TT)*, sấy ở 90 °C trong 15 min. Quan sát dưới ánh sáng thường. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu phải giống nhau về màu sắc và giá trị R_f.
B. 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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Nước
Không được quá 13,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng khoảng 0,15 g bột viên.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 60 min.
Cách tiến hành: Lấy một lượng dung dịch, lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu, pha loãng nếu cần. Đo độ hấp thụ ở bước sóng cực đại khoảng 272 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *nước*. So sánh với dung dịch amoxicilin trihydrat chuẩn trong *nước* có nồng độ tương đương. Tính hàm lượng của amoxicilin.
Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch A: Hòa tan 13,6 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 2000 ml *nước*, điều chỉnh tới pH 5,0 ± 0,1 với *dung dịch kali hydroxyd 45 %*.
Pha động: Dung dịch A - acetonitril (96 : 4). Điều chỉnh tỷ lệ acetonitril để đạt điều kiện sắc ký yêu cầu (nếu cần).
Dung dịch chuẩn: Pha amoxicilin trihydrat chuẩn trong dung dịch A để có nồng độ amoxicilin chính xác khoảng 1,2 mg/ml (chỉ dùng trong vòng 6 h).
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,2 g amoxicilin cho vào bình định mức 200 ml, thêm dung dịch A, lắc siêu âm để hòa tan, thêm đến định mức với cùng dung môi, trộn đều và lọc qua màng lọc có kích thước lỗ lọc không quá 1 µm (chỉ dùng trong vòng 6 h).
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm đến 10µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch chuẩn, tính trên pic chính thu được trên sắc ký đồ: hệ số dung lượng phải nằm trong khoảng 1,1 đến 2,8; số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1700; hệ số đối xứng không lớn hơn 2,5 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại mẫu chuẩn không lớn hơn 2,0 %.
Tiêm riêng biệt dung dịch thử và dung dịch chuẩn.
Tính hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, trong viên từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử và hàm lượng $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ trong amoxicilin trihydrat chuẩn.

Bảo quản
Để ở nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Hàm lượng thường dùng
250 mg, 500 mg, tính theo amoxicilin khan.

BỘT PHA HỖN DỊCH AMOXICILIN VÀ ACID CLAVULANIC

Pulveres Amoxicillini et Acidi clavulanici ad suspensionum peroralum

Là thuốc bột pha hỗn dịch uống chứa amoxicilin trihydrat và kali clavulanat.
Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng acid clavulanic, $C_8H_9NO_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột khô tơi, không bị ẩm, vón.

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

pH
pH của hỗn dịch tạo thành được chuẩn bị như hướng dẫn trên nhãn phải từ 3,8 đến 6,6 (Phụ lục 6.2).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp 5 thể tích *methanol (TT)* và 95 thể tích *dung dịch natri dihydrophosphat monohydrat 0,78 %* đã được điều chỉnh đến pH 4,4 bằng *acid phosphoric (TT)* hoặc bằng *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT).*
Dung dịch chuẩn: Dung dịch amoxicilin trihydrat chuẩn và clavulanat lithi chuẩn (hoặc clavulanat kali chuẩn) trong *nước* có nồng độ tương ứng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, là 0,5 mg/ml và acid clavulanic, $C_8H_9NO_5$, là 0,125 mg/ml.
Dung dịch thử: Lấy bột thuốc sau khi xác định Độ đồng đều khối lượng, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg amoxicilin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml *nước*, lắc kỹ để hòa tan, thêm nước đến định mức, lắc đều, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột thép không gỉ (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Thời gian lưu tương đối của acid clavulanic khoảng 0,5 và amoxicilin là 1,0. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic amoxicilin và acid clavulanic không nhỏ hơn 3,5; hệ số đối xứng của pic amoxicilin và acid clavulanic không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic amoxicilin và acid clavulanic không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, và acid clavulanic, $C_8H_9NO_5$, 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, hàm lượng $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ của amoxicilin trihydrat chuẩn và $C_8H_9NO_5$ của clavulanat lithi chuẩn (hoặc clavulanat kali chuẩn).
1 mg clavulanat lithi, $C_8H_8LiNO_5$, tương ứng với 0,9711 mg acid clavulanic, $C_8H_9NO_5$.

Bảo quản
Bảo quản trong lọ kín, nơi khô, mát và tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Hàm lượng thường dùng
125 mg amoxicilin và 31,25 mg acid clavulanic.
250 mg amoxicilin và 62,5 mg acid clavulanic.
200 mg amoxicilin và 28,5 mg acid clavulanic.
400 mg amoxicilin và 57 mg acid clavulanic.
600 mg amoxicilin và 42,9 mg acid clavulanic.

VIÊN NÉN AMOXICILIN VÀ ACID CLAVULANIC

Tabellae Amoxicillini et Acidi clavulanici

Là viên nén bao phim chứa amoxicilin trihydrat và kali clavulanat.
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:

Hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng acid clavulanic, $C_8H_9NO_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

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

Nước (Phụ lục 10.3)
Không được quá 7,5 % khi hàm lượng trên nhãn của amoxicilin không lớn hơn 250 mg.
Không được quá 10,0 % khi hàm lượng trên nhãn của amoxicilin lớn hơn 250 mg, nhưng không lớn hơn 500 mg.
Không được quá 11,0 % khi hàm lượng trên nhãn của amoxicilin lớn hơn 500 mg.
Với viên nén dùng để nhai, không được quá 6,0 % khi hàm lượng trên nhãn của amoxicilin không lớn hơn 125 mg và không được quá 8,0 % khi hàm lượng trên nhãn của amoxicilin lớn hơn 125 mg.
Dùng 0,3 g bột viên đã nghiền mịn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường: 900 ml *nước*.
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 45 min.
Tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, 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). Tiến hành định lượng amoxicilin và acid clavulanic hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký và dung dịch chuẩn như phần định lượng.
Yêu cầu:
Không ít hơn 70 % (Q) lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.
Không ít hơn 70 % (Q) lượng acid clavulanic, $C_8H_9NO_5$, 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: Hỗn hợp 5 thể tích *methanol (TT)* và 95 thể tích *dung dịch natri dihydrophosphat monohydrat 0,78 %* đã được điều chỉnh đến pH 4,4 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch amoxicilin trihydrat chuẩn 0,05 % và clavulanat lithi chuẩn 0,02 % trong *nước*.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên đã loại bỏ lớp bao phim và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,250 g amoxicilin vào bình định mức 500 ml, thêm 400 ml *nước* và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
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 220 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 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 phân giải giữa hai pic amoxicilin và acid clavulanic không nhỏ hơn 3,5 và hệ số đối xứng của pic acid clavulanic không lớn hơn 1,5.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, và acid clavulanic, $C_8H_9NO_5$, 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 của amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, và acid clavulanic, $C_8H_9NO_5$, trong dung dịch chuẩn.
1 mg clavulanat lithi, $C_8H_8LiNO_5$, tương ứng với 0,9711 mg acid clavulanic, $C_8H_9NO_5$.

Bảo quản
Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.
Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
Viên nén tương ứng với 500 mg amoxicilin khan và 125 mg acid clavulanic.

NANG AMOXICILIN VÀ CLOXACILIN
Capsulae Amoxicillini et Cloxacillini

Là nang cứng chứa amoxicilin trihydrat và cloxacilin natri. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu chung trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây.

Hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng cloxacilin, $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong mục Định lượng, hai pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của hai pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn amoxicilin và cloxacilin natri.
B. Chế phẩm phải cho phản ứng định tính của natri (Phụ lục 8.1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 60 min.
Cách tiến hành:
Định lượng amoxicilin và cloxacilin bằng phương pháp sắc ký lỏng với pha động và điều kiện sắc ký như mô tả trong mục Định lượng.
Dung dịch chuẩn amoxicilin: Pha dung dịch của amoxicilin trihydrat chuẩn trong *nước* có nồng độ tương đương nồng độ amoxicilin trong dung dịch thử.
Dung dịch chuẩn cloxacilin: Pha dung dịch của cloxacilin natri chuẩn trong *nước* có nồng độ tương đương nồng độ cloxacilin natri của dung dịch thử.
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc. Pha loãng (nếu cần) bằng *nước* để thu được dung dịch có nồng độ amoxicilin khoảng 0,27 mg/ml.
Từ diện tích các pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ trong amoxicilin trihydrat chuẩn và $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$ trong cloxacilin natri chuẩn, tính lượng amoxicilin và cloxacilin trong viên hòa tan.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, và 80 % lượng cloxacilin, $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,02 M, điều chỉnh đến pH 5,0 với *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M.*
Pha động B: Acetonitril.
Dung dịch chuẩn amoxicilin: Pha dung dịch của amoxicilin trihydrat chuẩn trong pha động A có nồng độ amoxicilin chính xác khoảng 0,25 mg/ml.
Dung dịch chuẩn cloxacilin: Pha dung dịch của cloxacilin natri chuẩn trong pha động A có nồng độ cloxacilin chính xác khoảng 0,25 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 100 mg amoxicilin vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 70 ml pha động A, lắc siêu âm để hòa tan. Thêm pha động A vừa đủ đến vạch. Trộn đều. Lọc. Pha loãng 25,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với pha động A .
Điều kiện sắc ký:
Cột thép không gỉ (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 6	96	4
6 - 15	70	30
15 - 20	96	4

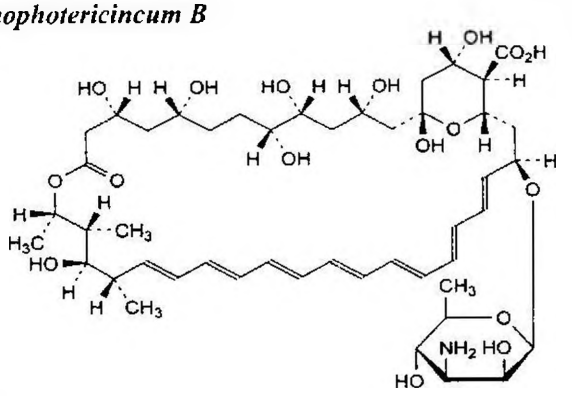
Điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn amoxoxilin và dung dịch chuẩn cloxacilin. Trên sắc ký đồ thu được, hệ số đối xứng của pic amoxicilin và cloxacilin không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích từng pic của 6 lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ trong amoxicilin trihydrat chuẩn và $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$ trong cloxacilin natri chuẩn, tính hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, và cloxacilin, $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$ trong chế phẩm.

Bảo quản
Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
250 mg tính theo amoxicilin và 250 mg tính theo cloxacilin.

AMPHOTERICIN B
Amophotericincum B



$C_{47}H_{73}NO_{17}$ P.t.l: 924,0

Amphotericin B là một hỗn hợp các polyen chống nấm được sản xuất bằng cách nuôi cấy một số giống *Streptomyces nodosus* hoặc bằng các phương pháp khác, chứa chủ yếu là amphotericin B.
Amphotericin B là: Acid (1*R*,3*S*,5*R*,6*R*,9*R*,11*R*,15*S*,16*R*,17*R*,18*S*,19*E*,21*E*,23*E*,25*E*,27*E*,29*E*,31*E*,33*R*,35*S*,36*R*,37*S*)-33-[(3-amino-3,6-dideoxy-β-D-mannopyranosyl)oxy]-1,3,5,6,9,11,17,37-octahydroxy-15,16,18-trimethyl-13-oxo-14,39-dioxabicyclo-[33.3.1]nonatriaconta-19,21,23,25,27,29, 31-heptaen-36 carboxylic.
Hoạt lực của chế phẩm không được nhỏ hơn 750 IU/mg, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột màu vàng hoặc da cam, hút ẩm.
Thực tế không tan trong nước và ethanol 96 %, tan trong dimethyl sulfoxyd và propylen glycol, khó tan trong dimethylformamid, rất khó tan trong methanol.
Dung dịch chế phẩm loãng nhạy cảm với ánh sáng.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, D.
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 amphotericin B chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm khác với phổ của chất chuẩn thì sấy chế phẩm và chất chuẩn ở 60 °C, áp suất không quá 0,7 kPa trong 1 h và tiến hành đo phổ mới.
B. Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 5 ml *dimethyl sulfoxyd (TT)* và pha loãng thành 50 ml bằng *methanol (TT).* Pha loãng 2 ml dung dịch này thành 200 ml bằng *methanol (TT).* Phổ hấp thụ tử ngoại khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 300 nm đến 450 nm cho 3 cực đại hấp thụ ở bước sóng 362 nm, 381 nm và 405 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ ở bước sóng 362 nm và bước sóng 381 nm phải từ 0,57 đến 0,61. Tỷ số giữa độ hấp thụ ở bước sóng 381 nm và bước sóng 405 nm phải từ 0,87 đến 0,93.
C. Thêm 5 ml *acid phosphoric (TT)* vào 1 ml dung dịch chế phẩm 0,05 % trong *dimethyl sulfoxyd (TT)* sao cho lớp

acid nằm ở bên dưới, tránh làm trộn lẫn 2 lớp chất lỏng. Một vòng màu xanh lam xuất hiện ngay lập tức ở mặt tiếp xúc giữa 2 lớp chất lỏng. Lắc, màu xanh lam đậm được tạo thành. Thêm 15 ml *nước* và lắc, dung dịch sẽ chuyển thành màu vàng nhạt.

D. Trong phần Tạp chất liên quan, thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử tại bước sóng 383 nm phải giống thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tránh ánh sáng khi chuẩn bị các dung dịch và sử dụng trong vòng 24 h, trừ dung dịch đối chiếu (3) phải tiêm ngay sau khi pha.

Pha động A: *Methanol - acetonitril - dung dịch đệm pH 4,7* (1 : 3 : 6).

Pha động B: *Methanol - dung dịch đệm pH 3,9 - acetonitril* (12 : 20 : 68).

Dung dịch đệm pH 3,9: Dung dịch *acid citric* 0,42 % được điều chỉnh đến pH 3,9 bằng *amoniac đậm đặc (TT)*.

Dung dịch đệm pH 4,7: Dung dịch *acid citric* 0,42 % được điều chỉnh đến pH 4,7 bằng *amoniac đậm đặc (TT)*.

Hỗn hợp dung môi: *Dung dịch amoni acetat 1 % - N-methylpyrolidon - methanol* (1 : 1 : 2).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong 15 ml *N-methylpyrolidon (TT)*, trong vòng 2 h pha loãng thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg amphotericin B chuẩn trong 15 ml *N-methylpyrolidon (TT)*, trong vòng 2 h pha loãng thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 20,0 mg nystatin chuẩn trong 15 ml *N-methylpyrolidon (TT)*, trong vòng 2 h pha loãng thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng dung dịch đối chiếu (1). Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Để tạo ra tạp chất B và C, hòa tan 10 mg chế phẩm trong 5 ml *N-methylpyrolidon (TT)*, trong vòng 2 h thêm 35 ml hỗn hợp *methanol - ethanol* (1 : 4), thêm 0,10 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* trộn đều và ủ ở 25 °C trong 2,5 h. Thêm 10 ml dung dịch *amoni acetat* 1% và trộn đều.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 4 mg amphotericin B chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A và B) trong 5 ml *N-methylpyrolidon (TT)* trong vòng 2 h pha loãng thành 50 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch mẫu trắng: Hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3 µm).

Nhiệt độ cột: 20 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 303 nm để phát hiện các tetraen, tại bước sóng 383 nm để phát hiện các heptaen.

Tốc độ dòng: 0,8 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	100	0
3 - 23	100 → 70	0 → 30
23 - 33	70 → 0	30 → 100
33 - 40	0	100

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2), (3), (4) và (5).

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo amphotericin B chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) để xác định pic của tạp chất A và tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với amphotericin B (thời gian lưu khoảng 16 min): Tạp chất B khoảng 0,75; tạp chất A khoảng 0,8; nystatin khoảng 0,85.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống tại bước sóng 383 nm: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa 2 pic có thời gian lưu tương đối khoảng 0,7 ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Tại bước sóng 303 nm:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (5,0 %); nếu sử dụng để sản xuất thuốc tiêm thì diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (2,0 %)

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 (3) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Tại bước sóng 383 nm:

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (4,0 %).

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

Tổng các tạp chất ở bước sóng 303 nm và bước sóng 383 nm: Không được lớn hơn 15,0 %.

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) (0,1 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Amphotericin A (28,29-dihydro-amphotericin B).

Tạp chất B: Amphotericin X1 (13-O-methyl-amphotericin B).

Tạp chất C: Amphotericin X2 (13-O-ethyl-amphotericin B).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; áp suất không quá 0,7 kPa; 60 °C).

Tro sulfat
Không được quá 3,0 % và không được quá 0,5 % khi sử dụng để sản xuất thuốc tiêm (Phụ lục 9.9, phương pháp 2). Dùng 1,0 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 1,0 EU/mg nếu sử dụng để sản xuất thuốc tiêm mà không có biện pháp hữu hiệu để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2).

Định lượng
Trong quá trình định lượng, tất cả các dung dịch phải tránh ánh sáng.
Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *dimethyl sulfoxid (TT)* và vừa lắc vừa thêm dung môi này đến vừa đủ 25,0 ml. Lắc dung dịch gốc liên tục và từ dung dịch gốc này pha loãng bằng *dimethyl sulfoxid (TT)* để thu được các dung dịch có nồng độ thích hợp (44,4; 66,7 và 100 IU/ml). Dung dịch cuối cùng được chuẩn bị bằng cách pha loãng 20 lần các dung dịch trên bằng *dung dịch đệm số 14* (Phụ lục 13.9) vì vậy các dung dịch cuối cùng có chứa 5 % (tt/tt) *dimethyl sulfoxid (TT)*. Chuẩn bị đồng thời dung dịch chuẩn và dung dịch thử trong cùng một điều kiện. Tiến hành "Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục 13.9).

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng và giữ ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C. Nếu chế phẩm vô trùng, bảo quản trong bao bì vô trùng, kín.

Nhãn
Trên nhãn phải ghi rõ nếu dùng để sản xuất thuốc tiêm.

Loại thuốc
Chống nấm.

Chế phẩm
Viên ngậm. Hỗn dịch uống.

VIÊN NGẬM AMPHOTERICIN
Tabellae Amphotericini

Là viên nén ngậm chứa amphotericin B.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên ngậm" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng amphotericin B, $C_{47}H_{73}NO_{17}$, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Viên nén tan chậm trong miệng, thường có mùi thơm, vị ngọt.

Định tính
Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 12,5 mg amphotericin B, thêm 2,5 ml *dimethyl sulfoxid (TT)* và lắc trong 5 min. Thêm 15 ml *methanol (TT)*, lắc 10 min, thêm *methanol (TT)* vừa đủ 25 ml và lọc. Pha loãng 1 ml dịch lọc này thành 100 ml bằng *methanol (TT)*. Độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ 300 nm đến 450 nm phải có 3 cực đại hấp thụ ở 362 nm, 381 nm và 405 nm. Tỉ số độ hấp thụ ở bước sóng 362 nm so với độ hấp thụ ở bước sóng 381 nm khoảng từ 0,5 đến 0,6. Tỉ số độ hấp thụ ở bước sóng 381 nm so với độ hấp thụ ở bước sóng 405 nm khoảng 0,9.

Hàm lượng tetraen
Không được quá 13,3 % so với lượng amphotericin B ghi trên nhãn.
Dung dịch thử: Thêm vào lượng bột viên tương ứng với 37,5 mg amphotericin B 5 ml *dimethyl sulfoxid (TT)* và 25 ml *methanol (TT)*. Lắc trong 10 min, thêm *methanol (TT)* vừa đủ 50 ml, lắc mạnh và lọc. Pha loãng 4 ml dung dịch lọc này với *methanol (TT)* vừa đủ 50 ml.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg amphotericin B chuẩn trong 5 ml *dimethyl sulfoxid (TT)*, thêm *methanol (TT)* vừa đủ 50 ml. Pha loãng 4 ml dung dịch này với *methanol (TT)* vừa đủ 50 ml.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg nystatin chuẩn trong 25 ml *dimethyl sulfoxid (TT)*, thêm *methanol (TT)* vừa đủ 250 ml. Pha loãng 4 ml dung dịch này với *methanol (TT)* vừa đủ 50 ml.
Đo lần lượt độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu (1) và (2) ở các bước sóng cực đại 282 nm và 304 nm, dùng *dung dịch dimethyl sulfoxid 0,8 % (theo thể tích) trong methanol* làm mẫu trắng.
Tính độ hấp thụ riêng A (1 %,1 cm) của chế phẩm ở cả 2 bước sóng theo kết quả hàm lượng amphotericin B tính được ở phần định lượng. Tính A (1 %, 1 cm) của nystatin chuẩn và amphotericin B chuẩn ở cả 2 bước sóng theo chế phẩm đã làm khô. Tính hàm lượng (%) tetraen trong mẫu theo công thức:

$$X = F + \frac{100(B_1S_2 - B_2S_1)}{(N_2B_1 - N_1B_2)}$$

Trong đó:
S_1 và S_2 là độ hấp thụ riêng của chế phẩm ở 282 nm và 304 nm.
N_1 và N_2 là độ hấp thụ riêng của nystatin chuẩn ở 282 nm và 304 nm.
B_1 và B_2 là độ hấp thụ riêng của amphotericin B chuẩn ở 282 nm và 304 nm.
F là hàm lượng tetraen trong amphotericin B chuẩn.

Định lượng
Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg amphotericin B, thêm 10 ml *nước*, trộn đều, thêm *dimethyl sulfoxid (TT)*

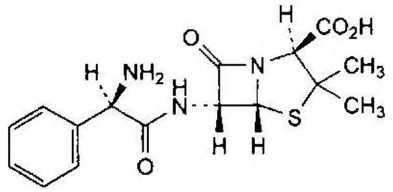
vừa đủ 100 ml, lắc 20 min và lọc. Tiến hành định lượng theo chuyên luận "Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục 13.9).
1000 IU tương đương với 1 mg amphotericin B.

Bảo quản
Bảo quản tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống nấm.

Hàm lượng thường dùng
10 mg.

AMPICILIN
Ampicillinum



$C_{16}H_{19}N_3O_4S$ P.t.l: 349,4

Ampicilin là acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-phenyl - acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0]heptan-2-carboxylic, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, tính theo chế phẩm khan.
Sản phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, đa hình.
Hơi tan trong nước, thực tế không tan trong aceton, ethanol 96 % và dầu béo. Tan trong dung dịch acid loãng và dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

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 ampicilin chuẩn.
B. Tiến hành phương pháp sắc ký lớp mỏng theo "Định tính các penicilin" (Phụ lục 8.2), dùng pha động B.
C. Chế phẩm phải cho phản ứng B trong phép thử "Phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin" (Phụ lục 8. 3).
D. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Nước.

Độ trong của dung dịch
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*, đồng thời hòa tan 1,0 g chế phẩm khác trong 10 ml *dung dịch amoniac 2 M (TT)*. Quan sát ngay sau khi hòa tan. Cả hai dung dịch trên không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu số II (Phụ lục 9.2).

pH
Từ 3,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).
Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 40 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng
Từ +280° đến +305°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 62,5 mg chế phẩm trong *nước* 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 A: Trộn đều 0,5 ml *acid acetic loãng (TT)*, 50 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)* và 50 ml *acetonitril (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.
Pha động B: Trộn đều 0,5 ml *acid acetic loãng (TT)*, 50 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)* và 400 ml *acetonitril (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.
Dung dịch thử (1): Hòa tan 27,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Hòa tan 27,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Chuẩn bị ngay trước khi dùng.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 27,0 mg ampicilin khan chuẩn bằng pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2,0 mg cefradin chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Trộn đều 5,0 ml dung dịch thu được và 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1).
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng pha động A.
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: 50 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 - t_R	85	15
t_R - (t_R + 30)	85 → 0	15 → 100
(t_R + 30) - (t_R + 45)	0	100
(t_R + 45) - (t_R + 60)	85	15

t_R = thời gian lưu của ampicilin xác định được ở sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).
Nếu phải điều chỉnh tỷ lệ các thành phần pha động để đạt độ phân giải yêu cầu, việc điều chỉnh này phải được thực hiện ngay tại thời điểm 0 của chương trình dung môi và ở phần Định lượng.

Tiến hành sắc ký đẳng dòng với thành phần pha động như thời điểm bắt đầu chương trình dung môi với dung dịch đối chiếu (2) và (3). Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi ở trên với dung dịch thử (2) và mẫu trắng là pha động A.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của ampicilin và pic của cefradin ít nhất là 3,0; nếu cần điều chỉnh tỷ lệ pha động A : B.
Giới hạn:
Tất cả các tạp chất: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (acid 6-aminopenicilanic).
Tạp chất B: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*S*)-2-amino-2-phenylacetyl] amino]-3.3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptan-2-carboxylic (L-ampicilin).
Tạp chất C: Acid (4*S*)-2-(3,6-dioxo-5-phenylpiperazin-2-yl)-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (diketopiperazin của ampicilin).
Tạp chất D: Acid (4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino] carboxymethyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic(acid peniciloic của ampicilin).
Tạp chất F: Acid (2*RS*,4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl] amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic(acid peniloic của ampicilin).
Tạp chất E: Acid (2*S*)-2-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]amino]-2-phenylacetic (ampicilinyl-D-phenylglycin).
Tạp chất G: (3*R*,6*R*)-3,6-Diphenylpiperazin-2,5-dion.
Tạp chất H: 3-Phenylpyrazin-2-ol.
Tạp chất I: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-2phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (D-phenylglycylampicilin).
Tạp chất J: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic.
Tạp chất K: Acid (2*R*)-2-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-2-phenylacetic.
Tạp chất L: Acid (2*R*)-2-amino-2-phenylacetic (D-phenylglycin).
Tạp chất M: Các co-oligomer của ampicilin và của acid peniciloic của ampicilin.

N,N-Dimethylanilin
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Nước
Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,300 g chế phẩm.

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

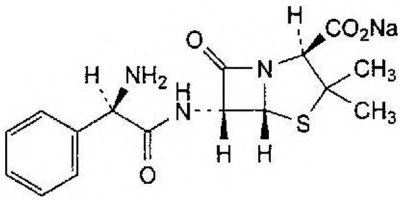
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Pha động: Tỷ lệ ban đầu của pha động A và B. Điều chỉnh nếu cần.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1).
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ampicilin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) trong 6 lần tiêm không được lớn hơn 1,0.
Tính hàm lượng của $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ trong ampicilin khan chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, để ở nhiệt độ dưới 30 °C.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Chế phẩm
Nang, bột pha hỗn dịch.

AMPICILIN NATRI
Ampicillinum natricum



$C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$ P.t.l: 371,4

Ampicilin natri là muối natri của acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic, phải chứa từ 91,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$, tính theo chế phẩm khan.
Sản phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm.
Dễ tan trong nước, hơi tan trong aceton. Thực tế không tan trong dầu béo và parafin lỏng.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, D.
Nhóm II: B, C, D.
A. Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 5 ml *nước*, thêm 0,5 ml *acid acetic loãng (TT)*, khuấy đều và để yên 10 min trong nước đá. Lọc tinh thể qua phễu lọc xốp nhỏ (số độ xốp 40)

sử dụng hút chân không, rửa tủa bằng 2 ml đến 3 ml hỗn hợp *nước - aceton* (1 : 9), sấy tủa ở nhiệt độ 60 °C trong 30 min. Phổ hấp thụ hồng ngoại của tủa thu được (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của ampicilin trihydrat chuẩn.

B. Tiến hành phương pháp sắc ký lớp mỏng theo định tính các penicilin (Phụ lục 8.2).

C. Phản ứng B trong phép thử phản ứng màu của các penicilin và các cephalosporin (Phụ lục 8.3).

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Lấy 1,0 g chế phẩm vào 1 bình nón, thêm 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* từ từ và khuấy liên tục. Hòa tan 1,0 g chế phẩm khác trong *nước* và pha loãng thành 10 ml bằng *nước*. Quan sát ngay sau khi hòa tan. Cả hai dung dịch trên không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu số II (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch chế phẩm trong nước đo ở bước sóng 430 nm không được lớn hơn 0,15.

pH

Từ 8,0 đến 10,0 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20 ml bằng cùng dung môi. Sau khi hòa tan 10 min tiến hành đo pH.

Góc quay cực riêng

Từ +258° đến +287°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 62,5 mg chế phẩm trong *dung dịch kali hydrophtalat 0,4 %* và pha loãng thành 25,0 ml bằng cùng dung môi và tiến hành đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trộn đều 0,5 ml *acid acetic loãng (TT)*, 50 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)* và 50 ml *acetonitril (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Pha động B: Trộn đều 0,5 ml *acid acetic loãng (TT)*, 50 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)* và 400 ml *acetonitril (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 31,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 31,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 27,0 mg ampicilin khan chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2,0 mg cefradin chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Trộn đều 5,0 ml dung dịch thu được và 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1).

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (4): Lấy 0,20 g chế phẩm, thêm 1,0 ml nước, làm nóng ở 60 °C trong 1 h. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động A.

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: 50 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 - t_R	85	15
t_R - (t_R + 30)	85 → 0	15 → 100
(t_R + 30) - (t_R + 45)	0	100
(t_R + 45) - (t_R + 60)	85	15

t_R = Thời gian lưu của ampicilin xác định được ở sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Nếu phải điều chỉnh các thành phần của pha động để đạt độ phân giải như yêu cầu thì các thành phần được điều chỉnh sẽ được áp dụng tại thời điểm ban đầu và trong định lượng.

Tiến hành sắc ký đẳng dòng với thành phần pha động như thời điểm bắt đầu của chương trình dung môi với dung dịch đối chiếu (2) và (3). Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi với dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (4) và mẫu trắng là pha động A.

Định tính các pic: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của ampicilin và ampicilin dimer. Thời gian lưu tương đối của ampicilin dimer so với ampicilin khoảng 2,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của ampicilin với pic của cefradin ít nhất là 3,0. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ pha động A : B.

Giới hạn:

Ampicilin dimer: Diện tích pic ampicilin dimer không được lớn hơn 4,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (4,5 %).

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (2 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (acid 6-amino-penicilanic).

Tạp chất B: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*S*)-2-amino-2-phenylacetyl] amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2carboxylic (L-ampicilin).

Tạp chất C: Acid (4*S*)-2-(3,6-dioxo-5-phenylpiperazin-2-yl)-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (diketopiperazin của ampicilin).

Tạp chất D: Acid (4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl] amino]carboxymethyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (acid peniciloic của ampicilin).
Tạp chất E: Acid (2*S*)-2-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]amino]-2-phenylacetic (ampicilinyl-D-phenylglycin).
Tạp chất F: Acid (2*RS*,4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl] amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (acid peniloic của ampicilin).
Tạp chất G: (3*R*,6*R*)-3,6-Diphenylpiperazin-2,5-dion.
Tạp chất H: 3-Phenylpyrazin-2-ol.
Tạp chất I: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-2phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (D-phenylglycylampicilin).
Tạp chất J: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0]heptan-2-carboxylic.
Tạp chất K: Acid (2*R*)-2-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-2-phenylacetic.
Tạp chất L: Acid (2*R*)-2-amino-2-phenylacetic (D-phenylglycin).
Tạp chất M: Các co-oligomer của ampicilin và acid peniciloic của ampicilin.
Tạp chất N: Các oligomer của acid peniciloic của ampicilin.

N,N- Dimethylanilin
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Acid 2-ethylhexanoic
Không được quá 0,8 % (kl/kl) (Phụ lục 10.17).

Methylen clorid
Không được quá 0,2 % (kl/kl).
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 1,0 ml *ethylen clorid (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 500,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 1,0 ml *methylen clorid (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 500,0 ml với cùng dung môi. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 1,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch thử (1): Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước*, thêm 1,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml bằng *nước*.
Điều kiện sắc ký:
Cột thủy tinh (1,5 m × 4 mm) được nhồi *diatomit dùng cho sắc ký khí (TT)* đã được tẩm 10 % (kl/kl) *polyethylen glycol 1000 (TT)*.
Khí mang là *nitrogen dùng cho sắc ký khí (TT)*, lưu lượng 40 ml/min.
Detector ion hóa ngọn lửa.
Nhiệt độ: Cột ở 60 °C, buồng tiêm ở 100 °C, detector ở 150 °C.
Lấy tỉ trọng của methylen clorid ở 20 °C là 1,325 g/ml để tính hàm lượng.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm 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.

Nước
Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,300 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,15 EU/mg (Phụ lục 13.2).
Nếu chế phẩm dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có biện pháp hữu hiệu để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải thử chỉ tiêu này.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Pha động: Tỷ lệ ban đầu của pha động A và B. Điều chỉnh nếu cần.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1).
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ampicilin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) trong 6 lần tiêm không được lớn hơn 1,0.
Tính hàm lượng của $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ trong ampicilin khan chuẩn.
Hàm lượng phần trăm của ampicilin natri bằng hàm lượng phần trăm của ampicilin ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$) nhân với 1,063.

Bảo quản
Trong bao bì kín. Nếu chế phẩm vô trùng thì bảo quản trong bao bì vô trùng, kín.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM AMPICILIN
Ampicillini pro injectione

Bột pha tiêm ampicilin là bột kết tinh vô khuẩn của ampicilin natri đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chỉ pha với nước vô khuẩn để tiêm ngay trước khi dùng.
Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ampicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, phải đạt từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, tan trong nước.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A và C.
Nhóm II: B, C và D.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của ampicilin natri chuẩn.
Nếu phổ không phù hợp thì thực hiện như sau: Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 0,25 g ampicilin trong 5 ml *nước*, thêm 0,5 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*, trộn đều và để yên 10 min trong nước lạnh. Lọc qua phễu thủy tinh xốp số 3, rửa cắn với 2 ml đến 3 ml hỗn hợp 9 thể tích *aceton (TT)* và 1 thể tích *nước*, làm khô cắn ở 60 °C trong 30 min và đo phổ hồng ngoại. Phổ hồng ngoại của cắn phải phù hợp với phổ hồng ngoại chuẩn của ampicilin trihydrat.
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.
C. Chế phẩm phải có phản ứng đặc trưng của natri (Phụ lục 8.1).
D. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G.*
Dung môi khai triển: *Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 % được điều chỉnh tới pH 5,0 bằng acid acetic băng* (10 : 90).
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 25 mg ampicilin natri trong 10 ml *dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT).*
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch ampicilin trihydrat chuẩn 0,25 % pha trong *dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT).*
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,25 % ampicilin trihydrat chuẩn và 0,25 % amoxicilin trihydrat chuẩn, pha trong *dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT).*
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 2 µl mỗi 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, đặt bản mỏng vào bình có hơi iod đến khi xuất hiện các vết, quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử và vết chính của dung dịch đối chiếu (1) phải giống nhau về vị trí, màu sắc và hình dạng. Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách biệt nhau rõ ràng.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*, lắc kỹ (dung dịch A).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước* vừa đủ 10 ml (dung dịch B).
Cả hai dung dịch đều phải trong. Nếu dung dịch đục thì không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2).
Độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch B ở bước sóng 430 nm không được quá 0,15.

Giới hạn acid - kiềm
Dung dịch chế phẩm 10 % trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* có pH từ 8,0 đến 10,0. Đo trong vòng 10 min sau khi pha dung dịch (Phụ lục 6.2).

Nước
Không được quá 2 % (Phụ lục 10.3). Dùng 0,3 g bột thuốc.

Chất hấp thụ iod
Hòa tan khoảng 0,100 g chế phẩm trong 20 ml nước, thêm 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và 25,0 ml *dung dịch iod 0,02 N (CĐ)*. Định lượng ngay bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,02 N (CĐ)*, dùng *dung dịch hồ tinh bột (TT)* làm chỉ thị.
Song song làm mẫu trắng trong cùng điều kiện. Hiệu số giữa hai lần chuẩn độ biểu thị lượng chất hấp thụ iod có mặt.
1 ml *dung dịch natri thiosulfat 0,02 N (CĐ)* tương ứng với 0,7392 mg chất hấp thụ iod. Tính tỷ lệ phần trăm chất hấp thụ iod trong mẫu thử. Tổng tỷ lệ phần trăm chất hấp thụ iod và tỷ lệ phần trăm ampicilin natri (cả hai loại đều tính theo chất khan) không được ít hơn 97,5 %.
1 mg $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ được xác định ở mục Định lượng tương đương với 1,063 mg ampicilin natri, $C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$.

Nội độc tố vi khuẩn
Tiến hành thử theo chuyên luận "Phép thử nội độc tố vi khuẩn" (Phụ lục 13.2).
Hòa tan một lượng chế phẩm trong *nước BET (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ ampicilin 9,5 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 1,5 EU/ml. Giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Nước - acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 1 M - dung dịch acid acetic 1 M (909 : 80 : 10 : 1).
Dung dịch thử: Cân thuốc trong 10 lọ, tính khối lượng trung bình của thuốc trong một đơn vị chế phẩm, trộn đều. Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 50 mg ampicilin vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động, lắc cho tan, pha loãng bằng pha động đến vạch, lắc đều và lọc. Hút 10,0 ml dịch lọc, pha loãng thành 50,0 ml với pha động.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg ampicilin chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động, lắc cho tan, pha loãng bằng pha động đến vạch, lắc đều và lọc. Hút 10,0 ml dịch lọc, pha loãng thành 50,0 ml với pha động.
Dung dịch phân giải: Dung dịch có nồng độ ampicilin chuẩn 200 mg/ml và cefradin chuẩn 20 mg/ml pha trong pha động.

Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (cột Hypersil ODS là thích hợp).
Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch phân giải và điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của các pic ít nhất bằng nửa thang đo. Thử nghiệm chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa 2 pic ampicilin và cefradrin không nhỏ hơn 3,0. Nếu cần, có thể điều chỉnh thành phần pha động để đạt điều kiện trên. Thử nghiệm chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của 6 lần tiêm dung dịch chuẩn nhỏ hơn 2,0 %.
Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng ampicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ trong ampicilin chuẩn.

Bảo quản
Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 25 °C.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Hàm lượng thường dùng
500 mg, 1000 mg.

BỘT PHA TIÊM AMPICILIN VÀ SULBACTAM
Ampicillini et Sulbactami pulvis ad injectionem

Là hỗn hợp bột khô vô khuẩn của ampicilin natri và sulbactam natri để pha thuốc tiêm.
Tỷ lệ hàm lượng trên nhãn giữa ampicilin và sulbactam là 2 : 1.
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 ampicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng sulbactam, $C_8H_{11}NO_5S$, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.
Bột pha tiêm ampicilin và sulbactam phải chứa không ít hơn 563 µg ampicilin và 280 µg sulbactam trong 1 mg chế phẩm, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột màu trắng hoặc gần như trắng.

Định tính
Trong mục Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho 2 pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của ampicilin và sulbactam trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH
Dung dịch chứa 10 mg ampicilin và 5 mg sulbactam trong 1 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* phải có pH từ 8,0 đến 10,0 (Phụ lục 6.2).

Nước
Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)
Không được quá 0,17 EU trong 1 mg hỗn hợp ampicilin và sulbactam (tương ứng với 0,67 mg ampicilin và 0,33 mg sulbactam).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,005 M - acetonitril (1650 : 350), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,005 M: Pha loãng 6,6 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 40 %* với *nước* để có 1800 ml dung dịch. Điều chỉnh pH dung dịch đến 5,0 ± 0,1 bằng *dung dịch acid phosphoric 1 M (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 2000 ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng ampicilin chuẩn và sulbactam chuẩn, hòa tan với pha động trong bình định mức phù hợp để thu được dung dịch có nồng độ ampicilin là 0,6 mg/ml và nồng độ của sulbactam là 0,3 mg/ml, dung dịch dùng ngay sau khi pha.
Dung dịch phân giải: Pha dung dịch sulbactam chuẩn có nồng độ 0,3 mg/ml trong *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M*, để yên dung dịch này trong 30 min. Điều chỉnh pH của dung dịch này đến 5,0 ± 0,1 bằng *dung dịch acid phosphoric 1 M (TT)*. Hút 5 ml dung dịch thu được chuyển vào bình định mức 25 ml, thêm 4,25 ml *acetonitril (TT)* và thêm *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,005 M* vừa đủ thể tích. Hút 1 ml dung dịch thu được chuyển vào bình định mức 25 ml, thêm 15 mg ampicilin chuẩn và thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều. Dung dịch dùng ngay sau khi pha.
Dung dịch thử: Cân thuốc trong 10 lọ, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong một lọ. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 60 mg ampicilin và 30 mg sulbactam vào bình định mức 100 ml. Thêm 70 ml pha động, lắc để hòa tan và thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều. Dung dịch dùng ngay sau khi pha.
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 230 nm.
Tốc độ dòng: 2 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 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, thời gian lưu tương đối của ampicilin là khoảng 0,7 và của sản phẩm

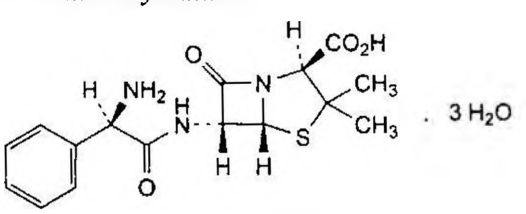
phân hủy của sulbactam trong kiềm là 1,0. Độ phân giải giữa pic ampicilin và pic sản phẩm phân hủy của sulbactam trong kiềm không nhỏ hơn 4,0.
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của ampicilin là khoảng 0,35 và của sulbactam là 1,0. Hiệu lực cột xác định trên pic sulbactam không ít hơn 3500 đĩa lý thuyết, hệ số đối xứng không lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng ampicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, và sulbactam, $C_8H_{11}NO_5S$, trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ của ampicilin và $C_8H_{11}NO_5S$ của sulbactam chuẩn.

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

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
Ampicilin 1 g; sulbactam 0,5 g (lọ 1,5 g).
Ampicilin 2 g; sulbactam 1 g (lọ 3 g).

AMPICILIN TRIHYDRAT
Ampicillinum trihydratum



$C_{16}H_{19}N_3O_4S.\ 3H_2O$ P.t.l: 403,5

Ampicilin trihydrat là acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic trihydrat, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, tính theo chế phẩm khan.
Sản phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.
Hơi tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 % và dầu béo. Tan trong dung dịch acid loãng và dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

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 ampicilin trihydrat chuẩn.
B. Tiến hành phương pháp sắc ký lớp mỏng theo "Định tính các penicilin" (Phụ lục 8.2), dùng pha động B.
C. Chế phẩm phải cho phản ứng B trong phép thử "Phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin" (Phụ lục 8.3).
D. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Nước.

Độ trong của dung dịch
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*, đồng thời hòa tan 1,0 g chế phẩm khác trong 10 ml *dung dịch amoniac 2 M (TT)*. Quan sát ngay sau khi hòa tan. Cả hai dung dịch trên không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu số II (Phụ lục 9.2).

pH
Từ 3,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).
Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 40 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng
Từ +280° đến +305°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 62,5 mg chế phẩm trong *nước* 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 A: Trộn đều 0,5 ml *acid acetic loãng (TT)*, 50 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)* và 50 ml *acetonitril (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.
Pha động B: Trộn đều 0,5 ml *acid acetic loãng (TT)*, 50 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)* và 400 ml *acetonitril (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.
Dung dịch thử (1): Hòa tan 31,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Hòa tan 31,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Chuẩn bị ngay trước khi dùng.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 27,0 mg ampicilin khan chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2,0 mg cefradin chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Trộn đều 5,0 ml dung dịch thu được và 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1).
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng pha động A.
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: 50 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 - t_R	85	15
t_R - (t_R + 30)	85 → 0	15 → 100
(t_R + 30) - (t_R + 45)	0	100
(t_R + 45) - (t_R + 60)	85	15

t_R = thời gian lưu của ampicilin xác định được ở sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Nếu phải điều chỉnh tỷ lệ các thành phần pha động để đạt độ phân giải yêu cầu thì việc điều chỉnh này phải được thực hiện ngay tại thời điểm 0 của chương trình dung môi và ở phần Định lượng.

Tiến hành sắc ký đẳng dòng với thành phần pha động như thời điểm bắt đầu của chương trình dung môi với dung dịch đối chiếu (2) và (3). Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi ở trên với dung dịch thử (2) và mẫu trắng là pha động A.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của ampicilin với pic của cefradin ít nhất là 3,0; nếu cần điều chỉnh tỷ lệ pha động A : B.

Giới hạn:

Tất cả các tạp chất: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (acid 6-amino-penicilanic).

Tạp chất B: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*S*)-2-amino-2-phenylacetyl] amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (L-ampicilin).

Tạp chất C: Acid (4*S*)-2-(3,6-dioxo-5-phenylpiperazin-2-yl)-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (diketopiperazin của ampicilin).

Tạp chất D: Acid (4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl] amino]carboxymethyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (acid penicilloic của ampicilin).

Tạp chất F: Acid (2*RS*,4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl] amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (acid peniloic của ampicilin).

Tạp chất E: Acid (2*S*)-2-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]amino]-2-phenylacetic (ampicilinyl-D-phenylglycin).

Tạp chất G: (3*R*,6*R*)-3,6-Diphenylpiperazin-2,5-dion.

Tạp chất H: 3-Phenylpyrazin-2-ol.

Tạp chất I: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-2phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (D-phenylglycylampicilin).

Tạp chất J: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2,2-dimethylpropanoyl) amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0]heptan-2-carboxylic.

Tạp chất K: Acid (2*R*)-2-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-2-phenylacetic.

Tạp chất L: Acid (2*R*)-2-amino-2-phenylacetic (D-phenylglycin).

Tạp chất M: Các co-oligomer của ampicilin và của acid peniciloic của ampicilin.

N,N- Dimethylanilin

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Nước

Từ 12,0 % đến 15,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,100 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,5 % (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.

Pha động: Tỷ lệ ban đầu của pha động A và B. Điều chỉnh nếu cần.

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

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ampicilin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) thu được từ 6 lần tiêm không được lớn hơn 1,0.

Tính hàm lượng của $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ trong ampicilin khan chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để ở nhiệt độ dưới 30 °C.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Chế phẩm

Nang, viên nén, bột pha hỗn dịch.

NANG AMPICILIN

Capsulae Ampicillini

Là nang cứng có chứa ampicilin khan hoặc ampicilin trihydrat.

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 ampicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột thuốc đã nghiền mịn tương ứng khoảng 10 mg ampicilin, thêm 10 ml *nước*, lắc kỹ, lọc. Thêm vào dịch lọc 2 ml *thuốc thử Fehling (TT)*, xuất hiện ngay màu tím đỏ.

B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G.*
Dung môi khai triển: *Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 %* được điều chỉnh tới pH 5,0 bằng *acid acetic băng* (10 : 90).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng 125 mg ampicilin với 50 ml *dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT)*, lọc.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch ampicilin trihydrat chuẩn 0,25 % pha trong *dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT).*
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,25 % ampicilin trihydrat chuẩn và 0,25 % amoxicilin trihydrat chuẩn, pha trong *dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT).*
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 2 µl mỗi 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, đặt bản mỏng vào bình có hơi iod đến khi xuất hiện các vết, quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử và vết chính của dung dịch đối chiếu (1) phải giống nhau về vị trí, màu sắc và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách biệt nhau rõ ràng.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.
Thời gian: 60 min.
Cách tiến hành:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, dung dịch chuẩn và *điều kiện sắc ký* thực hiện như trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác một thể tích dịch lọc, pha trong pha động A để có nồng độ ampicilin chính xác khoảng 0,006 %.
Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng ampicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Mất khối lượng do làm khô
Cân chính xác khoảng 500 mg bột thuốc, sấy trong chân không dưới áp suất 5 mmHg ở 60 °C trong 3 h.
Lượng mất đi phải từ 10,0 % đến 15,0 % khi chế phẩm chứa ampicilin trihydrat. Lượng mất đi không được lớn hơn 4 % khi chế phẩm chứa ampicilin khan.

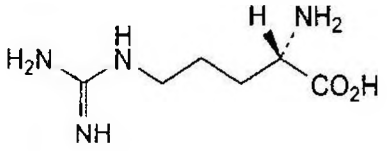
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Hỗn hợp gồm 1 thể tích *dung dịch acid acetic 10 % (TT)*, 100 thể tích *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)*, 100 thể tích *acetonitril (TT)* và *nước* vừa đủ 2000 thể tích.
Pha động B: Hỗn hợp gồm 1 thể tích *dung dịch acid acetic 10 % (TT)*, 100 thể tích *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)*, 800 thể tích *acetonitril (TT)* và *nước* vừa đủ 2000 thể tích.
Pha động: Pha động A - pha động B (85 : 15).
Dung dịch chuẩn: Dung dịch ampicilin chuẩn 0,006 % trong pha động A.
Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,025 % ampicilin chuẩn và 0,002 % cefradin chuẩn, pha trong pha động A.
Dung dịch thử: Cân thuốc trong 20 nang, tính khối lượng trung bình, trộn đều và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột tương ứng với 60 mg ampicilin, lắc trong 15 min với 80 ml pha động A rồi thêm pha động A đến vừa đủ thể tích 100,0 ml. Lọc, lấy 5,0 ml dịch lọc pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động A.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (cột Nucleosil C18 là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic ampicilin và pic cefradin phải không nhỏ hơn 3,0; có thể điều chỉnh thành phần pha động để đạt yêu cầu trên.
Tiêm lần lượt dung dịch thử và dung dịch chuẩn.
Tính hàm lượng ampicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, trong viên từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ trong ampicilin chuẩn.

Bảo quản
Để nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Hàm lượng thường dùng
250 mg, 500 mg, tính theo ampicilin khan.

ARGININ
Argininum



$C_6H_{14}N_4O_2$ P.t.l: 174,2

Arginin là acid (*S*)-2-amino-5-guanidinopentanoic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_6H_{14}N_4O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

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

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, C.
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 arginin chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dưới dạng đĩa nén.
B. 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).
C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.
D. Dung dịch S phải có pH lớn hơn 10 (Phụ lục 6.2).
E. Hòa tan khoảng 25 mg chế phẩm trong 2 ml *nước*. Thêm 1 ml *dung dịch α-naphthol (TT)* và 2 ml hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch natri hypoclorit (TT)* và *nước*, sẽ xuất hiện màu đỏ.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng
Từ +25,5° đến +28,5°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 2,00 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 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: Amoniac - 2-propanol (30 : 70).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* 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 arginin chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* 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 arginin chuẩn và 10 mg lysin hydroclorid chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* 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. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được 15 cm. Sấy bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C đến khi amoniac bay hơi hết. *Phun dung dịch ninhydrin 0,2 % (TT)* và sấy bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 15 min. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào ngoài vết chính không được có màu đậm hơn vết chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho hai vết tách biệt rõ ràng.

Clorid
Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.5).
Lấy 5 ml dung dịch S, thêm 0,5 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* và pha loãng bằng *nước* thành 15 ml để tiến hành thử.

Sulfat
Không được quá 0,03 % (Phụ lục 9.4.14).
Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 1,7 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và pha loãng bằng *nước cất* thành 15 ml để tiến hành thử.

Amoni
Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.1).
Lấy 50 mg chế phẩm tiến hành 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 hydrocloric loãng (TT)*. Chiết 3 lần, mỗi lần với 10 ml *methyl isobutyl keton (TT_1)* và lắc trong 3 min. Tập trung dịch chiết hữu cơ, thêm 10 ml *nước*, lắc 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 tiến hành 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 0,150 g chế phẩm trong 50 ml *nước* và chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 1 N (CĐ)*, dùng 0,2 ml *dung dịch hỗn hợp đỏ methyl (TT)* làm chỉ thị, đến khi màu chuyển từ xanh lục sang đỏ tím.
1 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 N (CĐ)* tương đương với 17,42 mg $C_6H_{14}N_4O_2$.

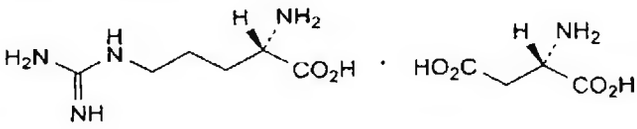
Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Acid amin.

Chế phẩm
Nang.

ARGININ ASPARTAT

Arginini aspartas



$C_6H_{14}N_4O_2.C_4H_7NO_4$ P.t.l: 307,3

Arginin aspartat là acid (2*S*)-2-amino-5-guanidino pentanoic (2*S*)-2-aminobutandioat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_6H_{14}N_4O_2.C_4H_7NO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột hay cốm màu trắng hoặc gần như trắng. Rất tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 % và methylen clorid.

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 arginin aspartat chuẩn.

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

C. Trong phần Các chất dương tính với ninhydrin, 2 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 2 vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 5,0 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 màu không được đậm hơn màu mẫu V_7 (Phụ lục 9.3), phương pháp 2).

pH

Từ 6,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +25° đến +27°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric loãng (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 G.

Dung môi khai triển: Amoniac - propanol (36 : 64).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,20 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 10 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg *arginin (TT)* và 25 mg *acid aspartic (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Sấy bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Phun *dung dịch ninhydrin 0,2 % (TT)* và sấy bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào ngoài 2 vết chính không được có màu đậm hơn màu của mỗi vết chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách biệt rõ ràng.

Clorid

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

Lấy 2,5 ml dung dịch S và pha loãng thành 15 ml bằng *nước* để tiến hành thử.

Sulfat

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

Cân 0,5 g chế phẩm, thêm 2,5 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và pha loãng thành 15 ml bằng *nước cất*. Sau 30 min tiến hành thử.

Amoni

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.1).

Dùng 100 mg chế phẩm.

Kim loại nặng

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

Lấy 12 ml dung dịch S để tiến hành theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 2 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; 60 °C; 24 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 80,0 mg chế phẩm trong 2 ml *acid formic khan (TT)*, thêm 50 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 10,24 mg $C_{10}H_{21}N_5O_6$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

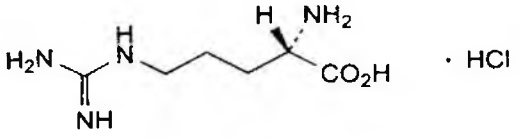
Acid amin.

Chế phẩm

Nang.

ARGININ HYDROCLORID

Arginini hydrochloridum



$C_6H_{14}N_4O_2.HCl$ P.t.l: 210,7

Arginin hydroclorid là acid (*S*)-2-amino-5-guanidino pentanoic hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_6H_{14}N_4O_2.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng hoặc tinh thể không màu. Dễ 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, 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 arginin hydroclorid chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dưới dạng đĩa nén và ghi phổ.

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

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

D. Hòa tan khoảng 25 mg chế phẩm trong 2 ml *nước*. Thêm 1 ml *dung dịch α-naphtol (TT)* và thêm 2 ml hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch natri hypoclorit mạnh (3 % Cl) (TT)* và *nước*. Màu đỏ xuất hiện.

E. 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 2,5 g chế phẩm trong *nước cất* 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 VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ +21,0° đến +23,5°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 2,00 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 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 G.

Dung môi khai triển: Amoniac - 2-propanol (30 : 70).

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 arginin hydroclorid 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 arginin hydroclorid chuẩn và 10 mg lysin hydroclorid 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. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, làm khô bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C cho đến khi hết amoniac. Phun lên bản mỏng *dung dịch ninhydrin 0,2 % (TT)* và sấy 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 thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) cho hai vết tách biệt rõ ràng.

Sulfat

Không được quá 300 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).

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

Amoni

Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.1).

Dùng 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).

Trong một bình gạn, hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*. Chiết hỗn hợp trên 3 lần, mỗi lần lắc với 10 ml *4-methylpentan-2-on (TT_1)* trong 3 min, gạn lấy lớp dung môi hữu cơ ở trên. Tập trung dịch chiết 4-methylpentan-2-on vào một bình gạn khác, thêm *10 ml nước* và lắc trong 3 min. Gạn lấy lớp nước để 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 tiến hành 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
Phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6). Hòa tan 0,180 g chế phẩm trong 3 ml *acid formic khan (TT)*, thêm 30 ml *acid acetic khan (TT)*. Dùng 0,1 ml *dung dịch naphtholbenzein* làm chỉ thị. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* cho đến khi màu chuyển từ vàng nâu sang xanh lục. Song song tiến hành làm mẫu trắng.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 21,07 mg $C_6H_{15}ClN_4O_2$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Acid amin, chất dinh dưỡng.

Chế phẩm
Viên nén, nang, thuốc tiêm truyền, hỗn dịch uống.

NANG ARGININ
Capsulae Arginini

Là nang cứng chứa arginin hoặc arginin hydroclorid.
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 arginin, $C_6H_{14}N_4O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. 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 arginin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Isopropanol - amoniac (7 : 3).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 150 mg arginin, thêm 80 ml *nước* và lắc siêu âm trong 15 min, thêm *nước* vừa đủ 100 ml, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch arginin chuẩn hoặc arginin hydroclorid chuẩn có nồng độ arginin 1,5 mg/ml trong *nước.*
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra, sấy ở 105 °C cho đến khi không còn amoniac. Phun *dung dịch ninhydrin 0,2 % trong hỗn hợp butanol - dung dịch acid acetic 2 M* (95 : 5), tiếp tục sấy ở 105 °C trong 15 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.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 60 min.
Cách tiến hành:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Lấy một phần dịch hòa tan, lọc.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng arginin hoặc arginin hydroclorid chuẩn, hòa tan trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ arginin tương đương với nồng độ arginin của dung dịch thử.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng arginin, $C_6H_{14}N_4O_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

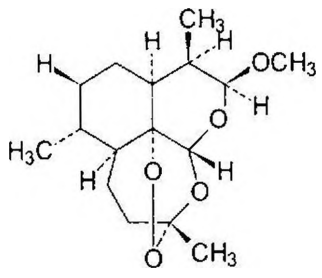
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Dung dịch *natri dihydrophosphat (TT)* 0,69 % trong *nước*, chỉnh đến pH 3,5 bằng *acid phosphoric (TT).*
Dung dịch A: Dung dịch *natri octansulfonat (TT)* 0,05 % trong dung dịch đệm.
Pha động: Dung dịch A - acetonitril (95 : 5).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng arginin chuẩn hoặc arginin hydroclorid chuẩn trong dung dịch đệm để thu được dung dịch có nồng độ arginin khoảng 1,5 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 nang, xác định khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 150 mg arginin vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml dung dịch đệm và lắc siêu âm trong 15 min, thêm dung dịch đệm đến định mức, lắc đều, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.
Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết phải không nhỏ hơn 1500, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic arginin từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng arginin, $C_6H_{14}N_4O_2$, có trong nang dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_6H_{14}N_4O_2$ của arginin chuẩn hoặc hàm lượng $C_6H_{14}N_4O_2.HCl$ của arginin hydroclorid chuẩn. Hệ số chuyển đổi từ arginin hydroclorid sang arginin là 0,8269.

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

Loại thuốc
Acid amin.

Hàm lượng thường dùng
200 mg, 400 mg, 500 mg.

ARTEMETHER
Artemetherum



$C_{16}H_{26}O_5$ P.t.l: 298,4

Artemether là (3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*S*,12*R*,12a*R*)-decahydro-10-methoxy-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12*H*-pyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepin, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{26}O_5$ tính theo chế phẩm đã làm khô khi định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng; từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{26}O_5$ tính theo chế phẩm đã làm khô khi định lượng bằng phương pháp quang phổ.

Tính chất
Tinh thể màu trắng hoặc bột kết tinh màu trắng.
Dễ tan trong ethyl acetat và ethanol, rất tan trong dicloromethan và aceton, thực tế không tan trong nước.

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 artemether chuẩn hoặc phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của artemether.
B. Trong phần Tạp chất liên quan bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương ứng về vị trí, kích thước và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3). Hoặc trong phần Định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic chính tương ứng về thời gian lưu với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
C. Lấy khoảng 30 mg chế phẩm, thêm khoảng 1 ml *ethanol (TT)* và khoảng 0,1 g *kali iodid (TT)*. Đun nóng hỗn hợp trên cách thủy, sẽ tạo thành màu vàng.
D. Hòa tan 30 mg chế phẩm trong 6 ml *ethanol (TT)*. Nhỏ vài giọt dung dịch thu được lên một khay sứ màu trắng, thêm một giọt *dung dịch vanilin 5 % trong acid sulfuric (TT)*, sẽ xuất hiện màu hồng.

Khoảng nóng chảy
Từ 86,0 °C đến 90,0 °C (Phụ lục 6.7).

Góc quay cực riêng
Từ +166° đến +173°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Dùng dung dịch chế phẩm có nồng độ 10 mg/ml trong *ethanol (TT)*.

Tạp chất liên quan
Có thể áp dụng một trong hai phương pháp.
A. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng (Phương pháp A).
Dung dịch thử: Hòa tan 100,0 mg chế phẩm trong vừa đủ 10,0 ml pha động.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động.
Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (0,5 %). Không được quá một pic phụ có diện tích pic lớn hơn một nửa diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (0,25 %) và tổng diện tích của tất cả các pic phụ trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn hai lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %). Loại bỏ các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Ether dầu hỏa (40 °C đến 60 °C) - ethyl acetat (7 : 3).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 100,0 mg chế phẩm trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 100 ml bằng *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 200,0 ml bằng *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg artemether chuẩn trong vừa đủ 100 ml *aceton (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl các dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí. Phun *dung dịch vanilin 5 % trong acid sulfuric (TT)* và kiểm tra các vết dưới ánh sáng ban ngày. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào không được đậm màu hơn vết chính của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %) và không được có quá một vết phụ đậm màu hơn vết chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; áp suất không quá 2,67 kPa; phosphor pentoxyd).

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

Định lượng
Có thể áp dụng một trong hai phương pháp.
A. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Acetonitril - nước* (62 : 38).
Dung dịch thử: Hòa tan khoảng 100,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan khoảng 100,0 mg artemether chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 216 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính toán hàm lượng của $C_{16}H_{26}O_5$ dựa vào diện tích pic đáp ứng trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn.
B. Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1).
Cân chính xác khoảng 0,050 g chế phẩm, hòa tan trong vừa đủ 100,0 ml *ethanol (TT)*. Hút chính xác 2,0 ml dung dịch thu được cho vào bình định mức dung tích 100,0 ml; thêm *dung dịch acid hydrocloric 1 M trong ethanol (TT)* vừa đủ đến vạch. Đậy kín bình và để trong cách thủy ở 55 °C trong 5 h, làm nguội đến nhiệt độ phòng. Đo độ hấp thụ của dung dịch này tại bước sóng cực đại khoảng 254 nm trong cốc đo có bề dày 1 cm.
Tính toán hàm lượng $C_{16}H_{26}O_5$ bằng cách so sánh với độ hấp thụ của dung dịch chuẩn được chuẩn bị như dung dịch thử.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng và ở nhiệt độ mát.

Loại thuốc
Kháng ký sinh trùng sốt rét.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, nang.

NANG ARTEMETHER
Capsulae Artemetheri

Là nang cứng chứa artemether.
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 artemether, $C_{16}H_{26}O_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Cân một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 80 mg artemether, thêm 10 ml *ethanol (TT)*, lắc kỹ khoảng 5 đến 10 min, lọc (dịch lọc A). Lấy 3 ml dịch lọc A, thêm 0,1 g *kali iodid (TT)*, lắc cho tan và đun trong nồi cách thủy, xuất hiện màu vàng nhạt.
B. Lấy vài giọt dịch lọc A cho vào chén sứ trắng, thêm 1 giọt *dung dịch anisaldehyd 1 % trong acid sulfuric (TT)*, xuất hiện màu hồng.
C. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic artemether trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G.*
Hệ dung môi khai triển: *Ether dầu hỏa (khoảng sôi 40 °C đến 60 °C) - ethyl acetat* (7 : 3).
Dung dịch thử: Cân một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg artemether, thêm 5 ml *aceton (TT)*, lắc 10 phút, lọc. Sử dụng dịch lọc.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích với *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5 thể tích dung dịch đối chiếu (1) thành 10 thể tích với *aceton (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, để khô ngoài không khí, phun *dung dịch vanilin 5 % trong acid sulfuric (TT)* và quan sát dưới ánh sáng ban ngày.
Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %). Ngoài ra, chỉ được có một vết đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 500 ml *nước* đối với nang 40 mg và 1000 ml đối với nang 100 mg.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 60 min.
Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Lấy 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 25 ml, thêm *dung dịch acid hydrocloric 1 M trong ethanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 40 mg artemether chuẩn vào bình định mức 200 ml, hòa tan với *ethanol (TT)*, thêm *ethanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 50 ml, thêm 5 ml *nước* và pha loãng với *dung dịch acid hydrocloric 1 M trong ethanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Làm nóng dung dịch thử và dung dịch chuẩn trong nồi cách thủy ở nhiệt độ 70 °C ± 1 °C trong 90 min. Làm nguội tới nhiệt độ phòng. Đo độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 254 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 1 M*

trong ethanol (TT) làm mẫu trắng. Dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{16}H_{26}O_5$ của dung dịch chuẩn, tính hàm lượng artemether, $C_{16}H_{26}O_5$, đã hòa tan trong mỗi nang.
Yêu cầu: Không được ít hơn 65 % (Q) lượng artemether, $C_{16}H_{26}O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - nước (55 : 45).
Dung dịch chuẩn: Dung dịch artemether chuẩn trong pha động, có nồng độ chính xác khoảng 4 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg artemether vào bình định mức 25 ml, thêm 20 ml pha động, lắc siêu âm 10 min, làm nguội, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Dùng dịch lọc.
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 210 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng artemether, $C_{16}H_{26}O_5$, trong nang dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic artemether trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ $C_{16}H_{26}O_5$ của dung dịch chuẩn.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống sốt rét.

Hàm lượng thường dùng
40 mg; 100 mg.

VIÊN NÉN ARTEMETHER
Tabellae Artemetheri

Là viên nén chứa artemether
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 artemether, $C_{16}H_{26}O_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 80 mg artemether, thêm 10 ml *ethanol (TT)*, lắc kỹ khoảng 5 đến 10 min, lọc (dịch lọc A). Lấy 3 ml dịch lọc A, thêm 0,1 g *kali iodid (TT)*, lắc cho tan và đun trong nồi cách thủy, xuất hiện màu vàng nhạt.
B. Lấy vài giọt dịch lọc A cho vào chén sứ trắng, thêm 1 giọt *dung dịch anisaldehyd 1 % trong acid sulfuric (TT)*, xuất hiện màu hồng.
C. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic artemether trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G*.
Hệ dung môi khai triển: *Ether dầu hỏa (khoảng sôi 40 °C đến 60 °C) - ethyl acetat* (7 : 3).
Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg artemether, thêm 5 ml *aceton (TT)*, lắc 10 min, lọc. Sử dụng dịch lọc.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích với *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5 thể tích dung dịch đối chiếu (1) thành 10 thể tích với *aceton (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, để khô ngoài không khí, phun *dung dịch vanilin 5 % trong acid sulfuric (TT)* và quan sát dưới ánh sáng ban ngày.
Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %). Ngoài ra, chỉ được có một vết đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 500 ml *nước* đối với nang 40 mg và 1000 ml đối với nang 100 mg.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 60 min.
Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Lấy 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 25 ml, thêm *dung dịch acid hydrocloric 1 M trong ethanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 40 mg artemether chuẩn vào bình định mức 200 ml, hòa tan với *ethanol (TT)*, thêm *ethanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 50 ml, thêm 5 ml *nước* và pha loãng với *dung dịch acid hydrocloric 1 M trong ethanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Làm nóng dung dịch thử và dung dịch chuẩn trong cách thủy ở nhiệt độ 70 °C ± 1 °C trong 90 min. Làm nguội tới nhiệt độ phòng. Đo độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 254 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 1 M trong ethanol (TT)* làm mẫu trắng. Dựa vào độ hấp thụ

đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{16}H_{26}O_5$ của dung dịch chuẩn, tính hàm lượng artemether, $C_{16}H_{26}O_5$, đã hòa tan trong mỗi nang.
Yêu cầu: Không được ít hơn 65 % (Q) lượng artemether, $C_{16}H_{26}O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - nước (55 : 45).
Dung dịch chuẩn: Dung dịch artemether chuẩn trong pha động, có nồng độ chính xác khoảng 4 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg artemether vào bình định mức 25 ml, thêm 20 ml pha động, siêu âm 10 min, làm nguội, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Dùng dịch lọc.
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 210 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng artemether, $C_{16}H_{26}O_5$, trong viên dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic artemether trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ $C_{16}H_{26}O_5$ của dung dịch chuẩn.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống sốt rét.

Hàm lượng thường dùng
40 mg; 100 mg.

VIÊN NÉN ARTEMETHER VÀ LUMEFANTRIN
Tabellae Artemetheri et Lumefantrini

Là viên nén chứa artemether và lumefantrin.
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 artemether, $C_{16}H_{26}O_5$, và **lumefantrin,** $C_{30}H_{32}Cl_3NO$, 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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: Ether dầu hỏa (40 °C - 60 °C) - ethyl acetat - acid acetic băng (40 : 10 : 5).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg artemether (khoảng 60 mg lumefantrin) với 10 ml *aceton (TT)*, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 1 mg artemether và 6 mg lumefantrin trong 1 ml *aceton (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. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại 254 nm, sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết chính tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, kích thước và màu sắc (định tính lumefantrin). Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric 10 % trong methanol (TT)* và sấy ở 140 °C trong 10 min, quan sát dưới ánh sáng ban ngày, sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết chính tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, kích thước, màu sắc (định tính artemether, có thể thấy vết rất nhạt của lumefantrin).
B. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải có hai pic chính tương ứng với pic artemether và pic lumefantrin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn hỗn hợp.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Ether dầu hỏa (khoảng sôi 40 °C đến 60 °C) - ethyl acetat - acid acetic băng (40 : 10 : 5).
Hỗn hợp dung môi: Nước - acetonitril (1 : 1).
Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 100 mg artemether, thêm 20 ml hỗn hợp dung môi, lắc siêu âm trong 15 min và ly tâm, lấy dịch trong lọc qua màng lọc 0,45 µm.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg artemether chuẩn, 5 mg artenimol chuẩn và 5 mg α-artemether chuẩn trong 50 ml hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 3,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 2 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (6): Pha loãng 3,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 4 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2), (3), (4), (5) và (6). Làm khô vết chấm bằng một luồng khí mát. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được khoảng 12 cm. Làm khô bản mỏng bằng một luồng khí mát. Phun *dung dịch vanilin trong ethanol 96 % (TT)*. Sấy bản mỏng ở 140 °C trong 10 min. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày, giá trị R_f của artemether và các tạp chất như sau: tạp chất A khoảng 0,25; tạp chất B (artenimol) khoảng 0,3; tạp chất C khoảng 0,35; tạp chất D (α-artemether) khoảng 0,4; artemether

khoảng 0,55. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 3 vết tách rõ rệt.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Vết tương ứng với tạp chất A không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6) (1,5 %).
Vết tương ứng với tạp chất B không được đậm hơn vết artenimol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) (1,0 %).
Vết tương ứng với tạp chất C không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch (4) (0,5 %).
Vết tương ứng với tạp chất D không được đậm hơn vết α-artemether trên sắc ký đồ của dung dịch (3) (0,3 %).
Bất kỳ vết phụ nào khác không được đậm hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %). Bỏ qua các vết ở vạch chấm sắc ký.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Artemether
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 1000 ml *nước*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 60 min và 180 min.
Cách tiến hành:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)
Pha động: Acetonitril - nước - 1-propanol - acid trifluoroacetic (500 : 400 : 100 : 1).
Dung dịch thử: Hút 10 ml dịch hòa tan thời điểm 60 min và khoảng 20 ml dịch hòa tan thời điểm sau 180 min hòa tan, lọc. Sau khi rút dịch hòa tan ở thời điểm 60 min phải bù đủ lại lượng dung môi đã lấy ra.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg artemether chuẩn và chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *acetonitril (TT)* và lắc để hòa tan, thêm *nước* đến vạch. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước*.
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 210 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 100 µl.
Tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %. Hệ số đối xứng của pic chính không lớn hơn 2.
Tính lượng artemether 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 $C_{16}H_{26}O_5$ trong artemether chuẩn.
Yêu cầu:
Không ít hơn 45 % (Q) lượng artemether, $C_{16}H_{26}O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hoà tan trong 60 min.
Không ít hơn 65 % (Q) lượng artemether, $C_{16}H_{26}O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hoà tan trong 180 min.
Lumefantrin
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 1000 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* chứa 1 % *benzalkonium clorid (TT)*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch thử: Lấy một phần môi trường sau khi hòa tan, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 25,0 ml bằng môi trường hòa tan.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 24 mg lumefantrin chuẩn và chuyển vào bình định mức 200 ml, thêm 20 ml hỗn hợp *2-propanol - tetrahydrofuran* (3 : 2), hòa tan bằng cách làm nóng trong cách thủy ở 60 °C, lắc siêu âm nếu cần. Để nguội và thêm môi trường hòa tan vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng môi trường hòa tan.
Đo độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử ở bước sóng 342 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính hàm lượng lumefantrin, $C_{30}H_{32}Cl_3NO$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{30}H_{32}Cl_3NO$ trong lumefantrin chuẩn.
Không ít hơn 60 % (Q) lượng lumefantrin, $C_{30}H_{32}Cl_3NO$, 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 A: Dung dịch tạo cặp ion - acetonitril (700 : 300).
Pha động B: *Dung dịch tạo cặp ion - acetonitril* (300 : 700).
Dung dịch tạo cặp ion: Hòa tan 5,65 g *natri hexansulfonat (TT)* và 2,75 g *natri dihydrophosphat (TT)* trong 900 ml *nước*, chỉnh pH dung dịch đến 2,3 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)*. Thêm *nước* vừa đủ 1000 ml, lọc.
Dung môi pha mẫu: Trộn đều 200 ml dung dịch tạo cặp ion, 60 ml *nước*, 200 ml *propanol (TT)*, thêm *acetonitril (TT)* vừa đủ 1000 ml, trộn đều.
Dung dịch chuẩn gốc artemether: Cân chính xác khoảng 50 mg artemether chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm dung môi pha mẫu, lắc để hòa tan, pha loãng đến định mức bằng cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn hỗn hợp: Cân chính xác khoảng 60 mg lumefantrin vào bình định mức 100 ml, thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc artemether và 75 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm đến khi hòa tan hoàn toàn. Để nguội và thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 10 mg artemether (khoảng 60 mg lumefantrin) vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 85 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm 20 min. Để nguội, thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại, từ 0 đến 28 min đặt ở bước sóng 210 nm, từ 28 min đặt ở bước sóng 380 nm.

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.
Thể tích tiêm: 50 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)	Điều kiện rửa giải
0 - 28	60	40	Đẳng dòng
28 - 29	60 → 0	40 → 100	Gradient tuyến tính
29 - 45	0	100	Đẳng dòng
45 - 46	0 → 60	100 → 40	Gradient tuyến tính
46 - 55	60	40	Cân bằng lại

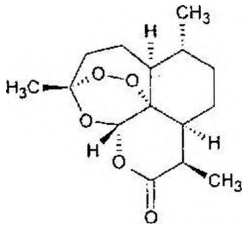
Với các điều kiện sắc ký như trên, thời gian lưu của artemether khoảng 19 min, của lumefantrin khoảng 34 min. Tính hàm lượng artemether, $C_{16}H_{26}O_5$, và hàm lượng lumefantrin, $C_{30}H_{32}Cl_3NO$, trong mỗi viên từ diện tích pic artemether và lumefantrin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{26}O_5$ và $C_{30}H_{32}Cl_3NO$ trong artemether chuẩn và lumefantrin chuẩn.

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

Loại thuốc
Chống sốt rét.

Hàm lượng thường dùng
20 mg artemether và 120 mg lumefantrin.

ARTEMISININ
Artemisininum



$C_{15}H_{22}O_5$ P.t.l: 282,3

Artemisinin là (3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,12*S*,12a*R*)-3,6,9 trimethyl-octahydro-3,12-epoxypyrano[4,3-j]-1,2benzodioxepin-10 (3*H*)-on, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{15}H_{22}O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể hình kim không màu.
Thực tế không tan trong nước, rất tan trong dicloromethan, dễ tan trong aceton và ethylacetat, tan trong acid acetic băng, methanol và 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 artemisinin chuẩn hoặc phổ đối chiếu của artemisinin.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G.*
Dung môi khai triển: *Ether dầu hoả (40 °C đến 60 °C) - ether* (1 : 1).
Dung dịch thử: Chứa 0,10 mg chế phẩm trong 1 ml *toluen (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Chứa 0,10 mg artemisinin chuẩn trong 1 ml *toluen (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 để khô ngoài không khí hoặc làm khô dưới dòng khí mát, phun lên bản mỏng *dung dịch anisaldehyd trong acid sulfuric (TT)* và sấy bản mỏng ở 105 °C trong 7 min. Quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, kích thước và màu sắc với vết chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
C. Hòa tan 5 mg chế phẩm trong 0,5 ml *ethanol (TT)*, thêm 0,5 ml *dung dịch hydroxylamin hydroclorid (TT)* và 0,25 ml *dung dịch natri hydroxyd 8 %*. Đun hỗn hợp thu được trên cách thủy đến sôi, để nguội, thêm 5 giọt *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và 2 giọt *dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT)*, màu tím đậm xuất hiện ngay.
D. Hòa tan 5 mg chế phẩm trong khoảng 0,5 ml *ethanol (TT)*, thêm 1,0 ml *dung dịch kali iodid 8 %*, 2,5 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* để yên 1 min và 4 giọt *dung dịch hồ tinh bột (TT)*; màu tím sẽ xuất hiện ngay.

Góc quay cực riêng
Từ +75° đến +78°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Dùng dung dịch chế phẩm 1,0 % trong *ethanol (TT)* để đo.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Acetonitril - nước* (50 : 50).
Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 10,0 ml pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg artemisinin chuẩn (chứa artemisinin và tạp chất A) trong 10,0 ml pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng pha động.
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 210 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của artemisinin.
Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1), thời gian lưu tương

đối so với artemisinin (thời gian lưu khoảng 10 min) của tạp chất A khoảng 0,79. Trên sắc ký đồ dung dịch thử, thời gian lưu tương đối so với artemisinin (thời gian lưu khoảng 10 min) của tạp chất B khoảng 0,85.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của artemisinin với pic của tạp chất A ít nhất là 4.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với 0,027.

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

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

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

Tổng diện tích pic của các tạp chất và diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh, trừ pic chính, không được lớn hơn 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 0,05 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,12*S*,12a*R*)-3,6-Dimethyl-9-methylidenoctahydro-3,12-epoxypyrano[4,3-j]-1,2-benzodioxepin-10(3*H*)-on (artemisiten).

Tạp chất B: (3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*S*,12*S*,12a*R*)-3,6,9-Trimethyl-octahydro-3,12-epoxypyrano[4,3-j]-1,2-benzodioxepin-10(3*H*)-on (9-*epi*-artemisinin).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 80 °C).

Tro sulfat

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

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 (1).

Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1) thời gian lưu tương đối so với artemisinin (thời gian lưu khoảng 10 min) của tạp chất A khoảng 0,79.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của artemisinin với pic của tạp chất A ít nhất là 4.

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{15}H_{22}O_5$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{15}H_{22}O_5$ trong artemisinin chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

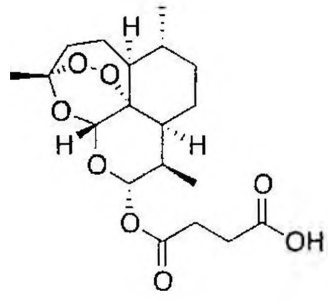
Điều trị bệnh sốt rét.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc đạn, phối hợp với các thuốc chống sốt rét khác.

ARTESUNAT

Artesunatum



$C_{19}H_{28}O_8$ P.t.l: 384,4

Artesunat là (3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*S*,12*R*,12a*R*)-decahydro-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12*H*-pyrano [4,3-*j*]-1,2-benzodioxepin-10-ol hydrogen succinat, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{28}O_8$ (định lượng bằng phương pháp A) và phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{28}O_8$ (định lượng bằng phương pháp B), tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, mịn. Rất khó tan trong nước, rất tan trong diclorometan, dễ tan trong aceton và 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 artesunat chuẩn hoặc phổ đối chiếu của artesunat.

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

Bản mỏng: *Silicagel G.*

Dung môi khai triển: *Ethanol - toluen - amoniac* (70 : 30 : 1,5).

Dung dịch thử: Chứa 1,0 mg chế phẩm trong 1 ml *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu: Chứa 1,0 mg artesunat chuẩn trong 1 ml *methanol (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi khai triển, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Phun lên bản mỏng *dung dịch anisaldehyd trong methanol (TT)* và sấy ở 120 °C trong 5 min. Quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, hình dạng và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 40 ml *ethanol (TT)*, lắc đều và lọc. Lấy 1/2 thể tích dịch lọc (phần còn lại để làm phản ứng D) thêm 0,5 ml *dung dịch hydroxylamin hydroclorid trong ethanol (TT)* và 0,25 ml *dung dịch natri hydroxyd 8 %*. Đun hỗn hợp đến sôi trong cách thủy, để nguội, thêm 2 giọt *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và 2 giọt *dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT)*, xuất hiện màu nâu đỏ.

D. Bay hơi trên cách thủy phần dịch lọc còn lại ở phép thử C đến khi còn khoảng 5 ml. Nhỏ vài giọt dung dịch thu được lên đĩa sứ trắng, thêm một giọt *dung dịch vanilin 5 % trong acid sulfuric (TT)*, xuất hiện màu đỏ.

pH

Từ 3,5 đến 4,5.

Dùng hỗn dịch chế phẩm 10 mg/ml trong *nước* để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +4,5° đến +6,5°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chế phẩm 1,0 % trong *dicloromethan (TT)* để đo ở 20 °C.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril - dung dịch đệm pH 3,0* (44 : 56).

Dung dịch đệm pH 3,0: Hòa tan 1,36 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 900 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 40 mg chế phẩm, hoà tan trong *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 10 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan khoảng 1 mg artenimol chuẩn, 1 mg artemisinin chuẩn và 10 mg artesunat chuẩn vào 10 ml *acetonitril (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng *acetonitril (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 216 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của artesunat.

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1): Thời gian lưu tương đối so với artesunat (thời gian lưu khoảng 9 min): 10-*epi*-artenimol khoảng 0,58; artenimol khoảng 0,91; tạp chất B (artemisinin) khoảng 1,30.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 5,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic β-artenimol so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến điểm thấp nhất của đường cong tách pic artenimol khỏi pic artesunat. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, thời gian lưu tương đối của tạp chất C so với thời gian lưu của artesunat khoảng 2,7.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất C với 0,07.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tổng diện tích của tất cả các pic tương ứng với pic của 10-*epi*-artenimol và artenimol (tạp chất A) không được lớn hơn diện tích pic chính ở sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với pic của tạp chất B (artemisinin) không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính ở sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Diện tích đã hiệu chỉnh của bất kỳ pic nào tương ứng với pic của tạp chất C không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính ở sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

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

Tổng diện tích pic bao gồm diện tích pic đã hiệu chỉnh của tạp chất C và diện tích của các pic khác (trừ pic chính) không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Artenimol.

Tạp chất B: Artemisinin.

Tạp chất C: (3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,12*R*,12a*R*)-3,6,9-trimethyl-3,4,5,5a,6,7,8,8a-octahydro-12*H*-3,12-epoxy-pyrano[4,3-j]-1,2-benzodioxepin.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 2,000 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 2,5 EU/mg.

Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm thì phải thử nội độc tố vi khuẩn theo phép thử nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2).

Thử vô khuẩn

Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu nào khác để tiệt khuẩn thì phải đáp ứng phép thử "Thử vô khuẩn" (Phụ lục 13.7).

Định lượng

Có thể chọn một trong hai phương pháp sau:

A. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Tiến hành như phần Tạp chất liên quan.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 40 mg artesunat chuẩn trong *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 10 ml bằng cùng dung môi.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (3).
Kiểm tra tính phù hợp hệ thống: Như phần Tạp chất liên quan.
Tính hàm lượng $C_{19}H_{28}O_8$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng $C_{19}H_{28}O_8$ trong artesunat chuẩn.
B. Hòa tan chính xác khoảng 0,25 g artesunat trong 25 ml ethanol đã được trung hòa và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,05 N (CĐ)*, dùng 2 giọt *dung dịch phenolphtalein (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,05 N (CĐ)* tương đương với 19,22 mg $C_{19}H_{28}O_8$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng và để ở nơi mát. Ghi rõ nếu chế phẩm không có nội độc tố vi khuẩn hoặc vô khuẩn.

Loại thuốc
Điều trị bệnh sốt rét.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM ARTESUNAT
Artesunati pulvis ad injectionem

Bột pha tiêm artesunat là bột kết tinh vô khuẩn của artesunat, đựng trong lọ thủy tinh kín vô khuẩn.
Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng artesunat, $C_{19}H_{28}O_8$, phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột kết tinh trắng.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A.
Nhóm II: B, C, D.
A. Chế phẩm phải có phổ hấp thụ hồng ngoại phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của artesunat (Phụ lục 4.2).
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Ethanol - toluen - amoniac (70 : 30 : 1,5).
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột thuốc trong *methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ artesunat 1 mg/ml.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch artesunat chuẩn trong *methanol (TT)* nồng độ 1 mg/ml.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Phun *dung dịch anisaldehyd (TT)* và làm nóng bản mỏng ở 120 °C trong 5 min. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, kích thước, màu sắc với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
C. Hòa tan một lượng bột thuốc tương đương 0,1 g artesunat trong 40 ml *ethanol (TT)*, lắc đều, lọc. Thêm vào một nửa dịch lọc (phần còn lại dùng cho phép thử D) 0,5 ml *dung dịch hydroxylamin hydroclorid trong ethanol (TT)*, 0,25 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Đun hỗn hợp trong cách thủy đến sôi, để nguội, thêm 2 giọt *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 2 giọt *dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT)*, xuất hiện màu tím đỏ.
D. Bốc hơi trên cách thủy phần dịch lọc còn lại ở phép thử C đến khi thể tích còn khoảng 5 ml. Lấy vài giọt cho vào một đĩa sứ trắng, thêm một giọt *dung dịch vanilin 5 % trong acid sulfuric (TT)*, xuất hiện màu nâu đỏ.

Độ trong của dung dịch
Dung dịch tạo thành pha theo hướng dẫn sử dụng phải trong (Phụ lục 9.2) và không có tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường (Phụ lục 11.8, mục B).

pH
Lắc kỹ 0,50 g chế phẩm trong 50 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và lọc. pH của dịch lọc phải từ 3,5 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Clorid
Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4).
Lắc kỹ 0,50 g chế phẩm với 30 ml *nước* và lọc qua giấy lọc đã rửa hết ion clorid. Bỏ khoảng 5 ml dịch lọc đầu, lấy 15 ml dịch lọc tiến hành thử.

Nước
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 2,000 g bột thuốc.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động và điều kiện sắc ký: Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Dùng dung dịch thử trong phần Định lượng.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml với *acetonitril (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan khoảng 1 mg artenimol chuẩn, 1 mg artemisinin chuẩn và 10 mg artesunat chuẩn trong 10 ml *acetonitril (TT)*.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2), ghi lại sắc ký đồ trong khoảng thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của artesunat.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2), các pic có thời gian lưu tương đối so với artesunat (thời gian lưu khoảng 9 min) như sau: α-artenimol khoảng 0,58; β-artenimol (tạp chất A) khoảng 0,91 và artemisinin (tạp chất B) khoảng 1,30. Phép thử chỉ có giá trị khi tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) không nhỏ hơn 5,0 (H_p là chiều cao trên đường nền của pic β-artenimol và H_v là chiều cao trên đường nền của đáy hõm tách pic β-artenimol và pic artesunat). Trên sắc ký đồ của dung dịch thử có thể có một pic (tạp chất C) có thời gian lưu tương đối khoảng 2,7 so với pic artesunat.

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

Tổng diện tích đáp ứng của pic α-artenimol và β-artenimol không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Diện tích của pic tương ứng với tạp chất B (artemisinin) không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Diện tích của pic tương ứng với tạp chất C, sau khi nhân với 0,07 (hệ số hiệu chỉnh), không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Diện tích của bất kỳ pic nào khác, ngoài pic chính, không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tổng diện tích hiệu chỉnh của bất cứ pic nào tương ứng với tạp chất C và diện tích của tất cả các pic khác ngoài pic chính không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2,0 %). Bỏ qua pic 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 %).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 2,5 EU/mg artesunat.

Tiến hành thử theo chuyên luận "Phép thử nội độc tố vi khuẩn" (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 3,0 (44 : 56).

Dung dịch đệm phosphat pH 3,0: Hòa tan 1,36 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 900 ml *nước*, điều chỉnh tới pH 3,0 bằng *acid phosphoric đậm đặc (TT)* và pha loãng thành 1000 ml *với nước*.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 100 mg chế phẩm (từ hỗn hợp 20 đơn vị chế phẩm đã được làm đồng đều) vào bình định mức 25 ml, thêm khoảng 15 ml *acetonitril (TT)*, lắc để hòa tan và thêm *acetonitril (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch artesunat chuẩn trong *acetonitril (TT)* có nồng độ chính xác khoảng 4 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 216 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký riêng biệt 6 lần dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng artesunat, $C_{19}H_{28}O_8$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{19}H_{28}O_8$ của artesunat chuẩn.

Bảo quản

Bột pha tiêm artesunat được bảo quản trong lọ kín, để ở nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

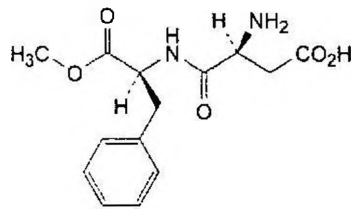
Thuốc chống sốt rét.

Hàm lượng thường dùng

Lọ 60 mg.

ASPARTAM

Aspartamum



$C_{14}H_{18}N_2O_5$ P.t.l: 294,3

Aspartam là acid (3*S*)-3-amino-4-[[(2*S*)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl]amino]-4-oxobutanoic (methyl α-L-aspartyl-L-phenylalaninat), phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{14}H_{18}N_2O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, hơi hút ẩm.

Khó tan hoặc hơi tan trong nước và ethanol 96 %, thực tế không tan trong hexan và diclorometan.

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 aspartam chuẩn.

B. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Đo phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 230 nm đến 300 nm. Dung dịch phải có

các cực đại hấp thụ tại bước sóng 247 nm, 252 nm, 258 nm và 264 nm.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Nước - acid formic khan - methanol - dicloromethan (2 : 4 : 30 : 64).

Dung dịch thử: Hòa tan 15 mg chế phẩm trong 2,5 ml *nước*, pha loãng thành 10 ml bằng *acid acetic (TT)*.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 15 mg aspartam chuẩn trong 2,5 ml *nước* và pha loãng thành 10 ml bằng *acid acetic (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl các dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí. Phun *dung dịch ninhydrin (TT)* và sấy bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 15 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, kích thước và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

D. Hòa tan khoảng 20 mg chế phẩm trong 5 ml *methanol (TT)*, thêm 1 ml *dung dịch hydroxylamin kiềm (TT)*. Đun nóng trên cách thủy trong 15 min. Để nguội, điều chỉnh đến pH 2 bằng *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*. Thêm 0,1 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*, màu đỏ nâu xuất hiện.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,8 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch màu mẫu VL_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Độ dẫn điện

Không được quá 30 $mS{\cdot}cm^{-1}$ (Phụ lục 6.10).

Xác định độ dẫn điện của dung dịch S (C_1) và của nước đã dùng để chuẩn bị dung dịch S (C_2). Các kết quả đọc được phải ổn định, chỉ được lệch 1 % trong khoảng thời gian 30 s. Tính độ dẫn điện của dung dịch S bằng công thức:

$$C_1 - 0{,}992C_2$$

Góc quay cực riêng

Từ +14,5° đến +16,5°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 2,00 g chế phẩm trong *dung dịch acid formic khan 69,0 %* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Đo góc quay cực của dung dịch thu được.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 0,68 % (TT) đã được điều chỉnh đến pH 3,7 bằng acid phosphoric (TT) (10 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,60 g chế phẩm trong hỗn hợp *acid acetic băng - nước* (1,5 : 98,5) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 9,0 mg diketopiperazin chuẩn trong hỗn hợp *acid acetic băng - nước* (1,5 : 98,5) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 30,0 mg *phenylalanin (TT)* trong hỗn hợp *acid acetic băng - nước* (15 : 85) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng *nước*. Pha loãng 3,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 30,0 mg *L-aspartyl-L-phenylalanin (TT)* trong hỗn hợp *acid acetic băng - nước* (15 : 85) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *nước*. Trộn 1,0 ml dung dịch thu được với 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm đến 10 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 với thời gian gấp hai lần thời gian lưu của aspartam.

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (3), điều chỉnh độ nhạy của thang đo sao cho chiều cao của pic chính không thấp hơn 50 % của toàn thang đo.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa hai pic của phenylalanin và L-aspartyl-L-phenylalanin ít nhất là 3,5.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với diketopiperazin không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,5 %) và diện tích của pic tương ứng với phenylalanin không được lớn hơn pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Tổng diện tích của tất cả các pic phụ, ngoài pic chính, trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,5 %), loại bỏ các pic của dung môi pha mẫu.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 3. Dùng 1 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 4,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,2 % (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 hỗn hợp gồm 1,5 ml *acid formic khan (TT)* và 60 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 29,43 mg $C_{14}H_{18}N_2O_5$.

Bảo quản
Trong đồ bao gói kín.

Loại thuốc
Chất làm ngọt.

Chế phẩm
Viên nén, thuốc bột gói.

THUỐC BỘT ASPARTAM
Pulveres Aspartami

Là thuốc bột chứa aspartam.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận Thuốc bột (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng aspartam, $C_{14}H_{18}N_2O_5$, từ 90 % đến 110 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột màu trắng, có vị ngọt.

Định tính
A. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi, lắc đều, lọc. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 200 đến 300 nm, phải cho các cực đại hấp thụ tại 247 nm, 252 nm, 258 nm và 264 nm.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Nước - acid formic - methanol - methylen clorid (2 : 4 : 30 : 64).
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột chế phẩm tương ứng với 15 mg aspartam trong 2,5 ml *nước*, thêm *acid acetic (TT)* vừa đủ 10 ml.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch aspartam chuẩn 0,15 % trong hỗn hợp gồm 2,5 thể tích *nước* và 7,5 thể tích *acid acetic (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 sắc ký ra, để khô ngoài không khí, phun *dung dịch ninhydrin 2 % (TT)* và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min. 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.

Độ mịn
Thuốc bột phải đạt yêu cầu Bột rất mịn (Phụ lục 3.5).

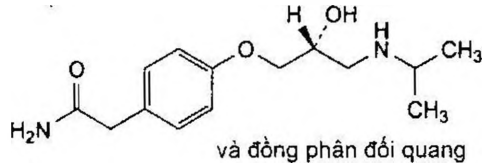
Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 9,0 % (Phụ lục 9.6).
(1 g; 80 °C).

Định lượng
Cân 20 đơn vị chế phẩm, xác định khối lượng trung bình, trộn đều. Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng 40 mg aspartam vào bình định mức 100 ml, hòa tan bằng *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và thêm đến định mức với cùng một dung môi, lắc đều. Lọc, bỏ dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được ở bước sóng 258 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*. So sánh với dung dịch aspartam chuẩn 0,040 % trong *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*.
Tính hàm lượng aspartam, $C_{14}H_{18}N_2O_5$, trong chế phẩm dựa vào hàm lượng $C_{14}H_{18}N_2O_5$ trong aspartam chuẩn.

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

Hàm lượng thường dùng
1 g.

ATENOLOL
Atenololum



và đồng phân đối quang

$C_{14}H_{22}N_2O_3.HCl$ P.t.l: 266,3

Atenolol là 2-[4-[(2*RS*)-2-Hydroxy-3-[(1-methylethyl)-amino]propoxy]phenyl]acetamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{14}H_{22}N_2O_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, hơi tan trong nước, tan trong ethanol khan, khó tan trong 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 atenolol chuẩn.
B. Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng *methanol (TT)*. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm. Phổ hấp thụ tử ngoại phải có hai cực đại hấp thụ ở bước sóng 275 nm và 282 nm. Tỉ số độ hấp thụ ở bước sóng 275 nm và bước sóng 282 nm từ 1,15 đến 1,20.

C. Điểm chảy: Từ 152 °C đến 155 °C (Phụ lục 6.7).
D. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel đã được silan hóa F_{254}.
Dung môi khai triển: Amoniac 18 M - methanol (1 : 99).
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 1 ml *methanol (TT).*
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg atenolol chuẩn trong 1 ml *methanol (TT).*
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và kích thước.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch màu chuẩn tương tự ở mức 6 (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: Hòa tan 1,0 g *natri octansulfonat (TT)* và 0,4 g *tetrabutylamoni hydrosulfat (TT)* trong 1 L hỗn hợp dung môi gồm: *Tetrahydrofuran - methanol (TT_2) - dung dịch kali dihydrophosphat 0,34 %* (20 : 180 : 800); điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric (TT).*
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 20,0 ml pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg atenolol chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất: B, F, G, I và J) bằng 1,0 ml pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 226 nm.
Tốc độ dòng: 0,6 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của atenolol.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo atenolol 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 các tạp chất B, F, G, I và J.
Thời gian lưu tương đối so với atenolol (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất B khoảng 0,3; tạp chất J khoảng 0,7; tạp chất I khoảng 0,8; tạp chất F khoảng 2,0 (gồm hai pic); tạp chất G khoảng 3,5.
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 J (tạp chất chưa định danh) với pic của tạp chất I ít nhất là 1,4.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất J với 1,5.
Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).
Tạp chất F, G, I: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (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 (2) (0,10 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần 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 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 2-(4-Hydroxyphenyl)acetamid.
Tạp chất B: 2-[4-[(2*RS*)-2,3-Dihydroxypropoxy]phenyl]acetamid.
Tạp chất D: 2-[4-[(2*RS*)-3-Cloro-2-hydroxypropoxy]phenyl]acetamid.
Tạp chất E: 2,2'-[(2-Hydroxypropan-1,3-diyl)bis(oxy-4,1-phenylen)] diacetamid.
Tạp chất F: 2,2'-[[(1-Methylethyl)imino]bis[(2-hydroxypropan-3,1-diyl)oxy-4,1- phenylen]]diacetamid.
Tạp chất G: Acid 2-[4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl) amino]propoxy]phenyl]acetic.
Tạp chất H: 2-[4-[(2*RS*)-2-Hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino] propoxy]phenyl]acetonitril.
Tạp chất I: 2-[4-[(2*RS*)-3-(Ethylamino)-2-hydroxypropoxy]phenyl] acetamid.

Clorid
Không được quá 0,1 %.
Hòa tan 50 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 1 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* và 15 ml *nước*. Dùng dung dịch thu được để thử (không thêm tiếp dung dịch acid nitric loãng) (Phụ lục 9.4.5).

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 80 ml *acid acetic khan (TT).* Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 26,63 mg $C_{14}H_{22}N_2O_3$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chẹn đối giao cảm beta.

Chế phẩm
Viên nén, thuốc tiêm, dung dịch uống.

VIÊN NÉN ATENOLOL
Tabellae Atenololi

Là viên nén, hay viên bao chứa atenolol.
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 atenolol, $C_{14}H_{22}N_2O_3$, 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 230 nm đến 350 nm có các hấp thụ cực đại ở khoảng 276 nm và 283 nm.
B. Trong phần Tạp chất liên quan, thời gian lưu của pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch (1) phải tương ứng với thời gian lưu của pic atenolol trong sắc ký đồ thu được của dung dịch (3).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh pH tới 3,0 với *acid phosphoric (TT)*.
Pha động: Hòa tan 1,30 g *natri octansulfonat (TT)* trong hỗn hợp 700 ml dung dịch đệm phosphat và 300 ml *methanol (TT)*.
Dung dịch (1): Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 50 mg atenolol, thêm 40 ml pha động, siêu âm 20 min, pha loãng thành 50,0 ml với pha động, lọc. Sử dụng dịch lọc.
Dung dịch (2): Pha loãng 1 ml dung dịch (1) thành 100 ml với pha động.
Dung dịch (3): Dung dịch atenolol chuẩn 0,1 % trong pha động.
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 275 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành: Tiêm dung dịch (2), điều chỉnh sao cho chiều cao của pic chính bằng 20 % thang đo. Tiêm dung dịch (1), tiến hành sắc ký trong khoảng thời gian gấp ba lần thời gian lưu của pic chính.
Tổng diện tích của các pic phụ trong sắc ký đồ thu được của dung dịch (1) không được lớn hơn diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch (2).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 9 ml *acid hydrocloric (TT)* pha loãng thành 1000 ml với *nước*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan mẫu thử, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 10 mg atenolol/ml. Pha dung dịch atenolol chuẩn trong môi trường hòa tan để có nồng độ chính xác khoảng 10 mg/ml. Đo độ hấp thụ của các dung dịch ở bước sóng 224 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{14}H_{22}N_3O_3$ của dung dịch chuẩn, tính hàm lượng atenolol, $C_{14}H_{22}N_2O_3$, đã hòa tan trong mỗi viên.
Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng atenolol, $C_{14}H_{22}N_2O_3$, so với hàm lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng
Cân 20 viên (đã loại bỏ lớp vỏ bao, nếu là viên bao), nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 35 mg atenolol vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml *ethanol (TT)*, làm nóng hỗn dịch tới 60 °C và lắc trong 15 min, để nguội, thêm *ethanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Lấy 5,0 ml dịch lọc, pha loãng thành 50,0 ml với *ethanol (TT)*.
Pha dung dịch atenolol chuẩn trong *ethanol (TT)* có nồng độ chính xác khoảng 0,07 mg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng khoảng 276 nm trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là *ethanol (TT)*.
Tính hàm lượng atenolol, $C_{14}H_{22}N_2O_3$, trong viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{14}H_{22}N_2O_3$ của dung dịch chuẩn.

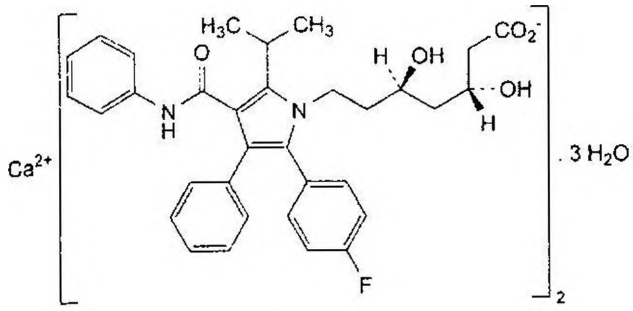
Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng
25 mg; 50 mg; 100 mg.

ATORVASTATIN CALCI TRIHYDRAT

Atorvastatinum calcium trihydricum



$C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}.3H_2O$ P.t.l: 1209

Atorvastatin calci trihydrat là calci (3*R*,5*R*)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoat trihydrat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, đa hình.

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

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 atorvastatin calci trihydrat chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và atorvastatin calci trihydrat chuẩn trong *methanol (TT)*, bốc hơi đến khô. Ghi phổ mới của các cắn thu được.

B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Tạp chất đồng phân đối quang.

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Nước.

D. Cắn sau khi nung chế phẩm phải cho phản ứng (A) của calci (Phụ lục 8.1). Nếu cắn không hòa tan hoàn toàn thì có thể lọc lấy dịch lọc làm phản ứng.

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acid trifluoroacetic - ethanol khan - hexan (0,1 : 6 : 94).

Dung môi pha mẫu: Ethanol khan - methanol (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 4 ml dung môi pha mẫu và pha loãng thành 10,0 ml với *hexan (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg tạp chất E chuẩn của atorvastatin trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 1,25 ml *methanol (TT)*, thêm 0,75 ml dung dịch A và 2 ml *ethanol khan (TT)* rồi pha loãng thành 10,0 ml với *hexan (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Lấy 2,0 ml dung dịch thử, thêm 40,0 ml dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với *hexan (TT)*. Lấy 3,0 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml dung môi pha mẫu và pha loãng thành 20,0 ml với *hexan (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *dẫn xuất amylose của silica gel dùng cho sắc ký* (10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 244 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,2 lần thời gian lưu của pic atorvastatin.

Thời gian lưu tương đối của pic tạp chất E so với pic atorvastatin (thời gian lưu khoảng 44 min) là khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic tương ứng với tạp chất E và pic atorvastatin không nhỏ hơn 2,0.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với pic tạp chất E không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Tetrahydrofuran - acetonitril - dung dịch amoni acetat 0,39 % đã được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng acetic acid băng (12 : 21 : 67).

Pha động B: Tetrahydrofuran - acetonitril - dung dịch amoni acetat 0,39 % đã được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng acetic acid băng (12 : 61 : 27).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong *dimethylformamid (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *dimethylformamid (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hoà tan 40,0 mg atorvastatin calci trihydrat chuẩn trong *dimethylformamid (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 100,0 ml với *dimethylformamid (TT)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với *dimethylformamid (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 2,5 mg tạp chất A chuẩn của atorvastatin; 2,5 mg tạp chất B chuẩn của atorvastatin; 2,5 mg tạp chất C chuẩn của atorvastatin; 2,5 mg tạp chất D chuẩn của atorvastatin và 2,5 mg chế phẩm trong *dimethylformamid (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 244 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl mỗi dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (2), dung dịch đối chiếu (3).
Cách tiến hành:
Tiến hành chạy sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 40	100	0
40 - 70	100 → 20	0 → 80
70 - 85	20 → 0	80 → 100

Dựa trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) để xác định vị trí các pic tương ứng với các tạp chất A, B, C, D của atorvastatin.
Thời gian lưu tương đối của các pic tạp chất so với pic atorvastatin (thời gian lưu khoảng 33 min) là: Tạp chất A khoảng 0,8; tạp chất B khoảng 0,9; tạp chất C khoảng 1,2; tạp chất D khoảng 2,1.
Nếu cần thiết, có thể điều chỉnh pha động bằng cách tăng hoặc giảm tỷ lệ acetonitril hoặc pH của dung dịch amoni acetat sao cho thời gian lưu của atorvastatin khoảng 33 min. Ví dụ, tăng giá trị pH có thể làm giảm thời gian lưu của atorvastatin.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic tương ứng với tạp chất B và pic atorvastatin không nhỏ hơn 1,5.
Giới hạn:
Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2):
Tạp chất A, B: 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 (2) (0,3 %)
Tạp chất C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).
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 (2) (0,10 %).
Tổng các tạp chất: Tổng diện tích các pic tạp không được lớn hơn 15 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (1,5 %).
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 (2) (0,05 %) và pic tương ứng với dimetnylformamid.
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid (3*R*,5*R*)-3,5-dihydroxy-7-[5-(1-methylethyl)-2,3-diphenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]heptanoic (desfluoroatorvastatin).
Tạp chất B: Acid (3*RS*,5*SR*)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic.
Tạp chất C: Acid (3*R*,5*R*)-7-[2,3-bis(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic (fluoroatorvastatin).
Tạp chất D: 3-[(4-fluorophenyl)carbonyl]-2-(2-methylpropanoyl)-*N*,3-diphenyloxiran-2-carboxamid.
Tạp chất E: Acid (3*S*,5*S*)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic (*ent*-atorvastatin).
Tạp chất F: Acid (3*R*,5*R*)-7-[[(3*R*,5*R*)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoyl]amino]-3,5-dihydroxyheptanoic.
Tạp chất G: Acid (3*R*,5*R*)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]-5-hydroxy-3-methoxyheptanoic (3-*O*-methylatorvastatin).
Tạp chất H: (4*R*,6*R*)-6-[2-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]ethyl]-4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-on.

Natri
Không được quá 0,4 % (tính theo chế phẩm khan).
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung môi pha mẫu: Acid hydrocloric - nước - methanol (2 : 25 : 75).
Dung dịch thử: Hòa tan 5,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Các dung dịch chuẩn: Từ *dung dịch natri mẫu 50 phần triệu Na (TT)*, pha loãng bằng dung môi pha mẫu để thu được các dung dịch chuẩn có nồng độ phù hợp.
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 589,0 nm, dùng đèn cathod rỗng natri làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8, phương pháp 8).
Dung môi pha mẫu: Nước - methanol (10 : 90).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 30 ml dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,5 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* thành 30 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch mẫu trắng: 30 ml dung môi pha mẫu.

Nước
Từ 3,5 % đến 5,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,130 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 (1) và dung dịch đối chiếu (1).
Tính hàm lượng phần trăm atorvastatin calci, $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic atorvastatin thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$ trong atorvastatin calci trihydrat chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Ức chế HMG Co-A reductase; chống tăng lipid máu.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN ATORVASTATIN
Tabellae Atorvastatini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa atorvastatin.
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 atorvastatin, $C_{33}H_{35}FN_2O_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lấy lượng bột viên tương ứng 10 mg atorvastatin, thêm 50 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ, ly tâm. Lấy 2,5 ml dịch trong pha loãng với *methanol (TT)* vừa đủ 50 ml. Phổ hấp thu tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được phải có cực đại trong khoảng bước sóng từ 244 nm đến 248 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 atorvastatin 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: 75 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với *nước* nếu cần để được dung dịch có nồng độ atorvastatin khoảng 6 µg/ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng atorvastatin calci chuẩn tương tương với 30 mg atorvastatin, hòa tan trong 100,0 ml *methanol (TT)*. Hút chính xác 5 ml dung dịch thu được và pha loãng thành 250,0 ml bằng *nước*.
Định lượng dược chất hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký tương tự phần Định lượng.
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính lượng atorvastatin, $C_{33}H_{35}FN_2O_5$, trong mỗi viên đã hòa tan dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ trong atorvastatin calci chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng atorvastatin, $C_{33}H_{35}FN_2O_5$, 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 A: *Acetonitril - tetrahydrofuran* (92,5 : 7,5).
Pha động B: *Dung dịch amoni dihydrophosphat 0,05 M - pha động A* (58 : 42).
Pha động C: *Dung dịch amoni dihydrophosphat 0,05 M - pha động A - methanol* (20 : 20 : 60).
Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - nước (40 : 60).
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng 50 mg atorvastatin, hòa trong 10 ml *methanol (TT)*, thêm 20 ml hỗn hợp dung môi, lắc siêu âm để hòa tan (nếu cần), thêm hỗn hợp dung môi vừa đủ 100,0 ml. Lọc.
Dung dịch đối chiếu (1): Cân chính xác một lượng atorvastatin calci chuẩn tương đương với 25 mg atorvastatin, hòa tan trong 5 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 246 nm.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Thời gian chờ tiêm: 10 min.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Tốc độ dòng (ml/min)	Pha động B (% tt/tt)	Pha động C (% tt/tt)
0 - 20	1,8	100	0
20 - 35	1,8	100 → 25	0 → 75
35 - 40	1,5	25	75
40 - 55	1,5	25 → 0	75 → 100
55 - 60	1,8	0 → 100	100 → 0

Tiêm dung dịch đối chiếu (1). Phép thử có giá trị khi hiệu lực cột không ít hơn 5000 đĩa lý thuyết, hệ số đối xứng của pic atorvastatin không lớn hơn 1,5.
Tiêm dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch thử. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất cứ pic phụ nào cũng không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %) và tổng diện tích của tất cả các pic phụ không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (4,0 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)
Áp dụng đối với viên có hàm lượng atovastatin bằng hoặc nhỏ hơn 10 mg.
Xác định hàm lượng atorvastatin trong mỗi viên bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký tương tự trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Cho một viên vào bình định mức 50 ml, thêm 3 ml *nước*, để viên rã và phân tán trong *nước*, thêm 20 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm, thêm *methanol (TT)* đến vạch, lắc đều và lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 25,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: *Acetonitril - tetrahydrofuran* (92,5 : 7,5).
Dung dịch đệm: Hòa tan 1,54 g *amoni acetat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid acetic (TT)*.

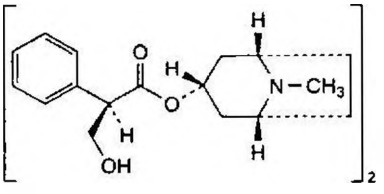
Pha động: Dung dịch đệm - pha động A (50 : 50).
Dung môi pha mẫu: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 0,9 g *natri hydroxyd (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh pH dung dịch đến 6,8 bằng *acid phosphoric (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (TT)*.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng 40 mg atorvastatin cho vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ, siêu âm để hòa tan, để nguội, thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch. Lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch chuẩn: Cân một lượng atorvastatin calci chuẩn tương đương với 40 mg atorvastatin cho vào bình định mức 50 ml, hòa tan trong *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lấy 5,0 ml dung dịch thu được pha loãng thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 246 nm.
Tốc độ dòng: 2 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch chuẩn. Phép thử có giá trị khi hiệu lực cột không nhỏ hơn 2000 đĩa lý thuyết, hệ số đối xứng không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của pic atorvastatin không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng atorvastatin, $C_{33}H_{35}FN_2O_5$, trong chế phẩm dựa vào vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ trong atorvastatin calci chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, để nơi khô mát hoặc ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc
Chống tăng lipid máu.

Hàm lượng thường dùng
10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg.

ATROPIN SULFAT
Atropini sufas



. H_2SO_4 . H_2O

và đồng phân đối quang

$C_{34}H_{46}N_2O_6.H_2SO_4.H_2O$ P.t.l: 695

Atropin sulfat là bis[(1*R*,3*r*,5*S*)-8-methyl-8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-yl (2*RS*)-3-hydroxy-2-phenyl propanoat] sulfat monohydrat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{34}H_{46}N_2O_6.H_2SO_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Tinh thể không màu hay bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, B, E.
Nhóm II: 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 atropin sulfat chuẩn.
B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Góc quay cực.
C. Hòa tan khoảng 50 mg chế phẩm trong 5 ml *nước*, thêm 5 ml *dung dịch acid picric 1 % (TT)*. Lọc, rửa tủa bằng *nước* và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 2 h. Tủa chảy ở nhiệt độ từ 174 °C đến 179 °C (Phụ lục 6.7).
D. Thêm 0,2 ml *acid nitric bốc khói (TT)* vào khoảng 1 mg chế phẩm và bốc hơi trong cách thủy tới khô. Hòa tan cắn trong 2 ml *aceton (TT)*, thêm 0,1 ml *dung dịch kali hydroxyd 3 % trong methanol (TT)*. Màu tím xuất hiện.
E. Chế phẩm phải cho phản ứng của sulfat (Phụ lục 8.1).
F. Chế phẩm phải cho phản ứng của alcaloid (Phụ lục 8.1).

pH
Hòa tan 0,60 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 30 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải có pH từ 4,5 đến 6,2 (Phụ lục 6. 2).

Góc quay cực
Từ -0,50° đến +0,05° (Phụ lục 6.4).
Cân chính xác khoảng 2,5 g chế phẩm, hòa tan trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Đo trong ống dài 2 dm.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Hòa tan 3,5 g *natri dodecylsulfat (TT)* trong 606 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,7 %* đã được điều chỉnh đến pH 3,3 bằng *dung dịch acid phosphoric 0,05 M (TT)*, trộn dung dịch thu được với 320 ml *acetonitril* (TT_1).
Pha động B: *Acetonitril* (TT_1).
Dung dịch thử: Hòa tan 24 mg chế phẩm vào pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
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): Hòa tan 5 mg tạp chất B chuẩn của atropin vào dung dịch thử và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng pha động A.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan atropin chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất A, D, E, F, G và H) có trong một lọ chuẩn bằng 1 ml pha động A.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg *acid tropic (TT)* (tạp chất C) vào pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng pha động A. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động A.

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 210 nm.

Tốc độ dòng: 1 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	95	5
2 - 20	95 → 70	5 → 30

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo atropin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất A, D, E, F, G và H. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất C. Thời gian lưu tương đối so với atropin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất C khoảng 0,2; tạp chất E khoảng 0,67; tạp chất D khoảng 0,73; tạp chất F khoảng 0,8; tạp chất B khoảng 0,89; tạp chất H khoảng 0,93; tạp chất G khoảng 1,1; tạp chất A khoảng 1,7.

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 B với pic atropin ít nhất là 2,5.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 0,6; tạp chất C là 0,6.

Tạp chất E, H: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

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

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 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

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 (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (1*R*,3*r*,5*S*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl 2-phenylpropenoat (apoatropin).

Tạp chất B: (1*R*,3*r*,5*S*)-8-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2*RS*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoat (noratropin).

Tạp chất C: Acid (2*RS*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoic (aicd tropic).

Tạp chất D: (1*R*,3*S*,5*R*,6*RS*)-6-Hydroxy-8-methyl-8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-yl (2*S*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoat (6-hydroxy-hyoscyamin).

Tạp chất E: (1*S*,3*R*,5*S*,6*RS*)-6-Hydroxy-8-methyl-8-azabicyclo [3.2.1]oct-3-yl (2*S*)-3-hydroxy- 2-phenylpropanoat (7-hydroxy-hyoscyamin).

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

Tạp chất G: (1*R*,3*r*,5*S*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl (2*RS*)-2-hydroxy-3- phenylpropanoat (littorin).

Tạp chất H: Chưa rõ cấu trúc.

Nước

2,0 % đến 4,0 % (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

Hòa tan 0,500 g chế phẩm vào 30 ml *acid acetic khan (TT)*, làm ẩm dung dịch nếu cần. Để nguội. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* và xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 67,68 mg $C_{34}H_{48}N_2O_{10}S$.

Bảo quản

Trong lọ nút kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc ức chế đối giao cảm.

Chế phẩm

Thuốc nhỏ mắt dạng thuốc nước và thuốc mỡ, thuốc tiêm, viên nén.

THUỐC TIÊM ATROPIN SULFAT

Injectio Atropini sulfatis

Là dung dịch vô khuẩn của atropin sulfat 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 atropin sulfat, $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4.H_2O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Cloroform - aceton - diethylamin (50 : 40 : 10).
Dung dịch thử: Bốc hơi trên cách thủy một thể tích tương đương 5 mg atropin sulfat, rồi hòa tan cắn trong 1 ml *ethanol 96 % (TT).*
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch atropin sulfat chuẩn 0,5 % trong *ethanol 96 % (TT).*
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, sấy bản mỏng ở 105 °C trong 20 min, để nguội, phun *thuốc thử kali iodobismuthat loãng (TT)* và quan sát. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, hình dạng, màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
B. 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 atropin sulfat trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH
Từ 3,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch chứa *natri acetat 0,01 M (TT)* và *dioctyl natri sulfosuccinat 0,005 M (TT)* trong *methanol 60 % (TT),* điều chỉnh đến pH 5,5 bằng *acid acetic băng (TT).*
Đối với chế phẩm có hàm lượng atropin sulfat nhỏ hơn 0,1 %
Dung dịch thử : Dung dịch chế phẩm.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch atropin sulfat chuẩn có nồng độ tương đương với dung dịch thử pha trong *nước.*
Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa atropin sulfat chuẩn và homatropin hydrobromid chuẩn trong pha động, cả hai chất có nồng độ tương đương với dung dịch thử.
Thể tích tiêm: 100 µl.
Đối với chế phẩm có hàm lượng atropin sulfat bằng hoặc lớn hơn 0,1 %
Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm bằng *nước* (nếu cần) để được dung dịch atropin sulfat 0,1 %.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch atropin sulfat chuẩn 0,1 % pha trong *nước.*
Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa atropin sulfat chuẩn 0,1 % và homatropin hydrobromid chuẩn 0,1 % trong pha động.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 257 nm.
Tốc độ dòng: 2 ml/min.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, thử nghiệm chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa pic atropin sulfat và homatropin hydrobromid trên sắc ký đồ không nhỏ hơn 2,5.
Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng của atropin sulfat, $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4.H_2O$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn và hàm lượng $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4.H_2O$ trong atropin sulfat chuẩn.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Điều trị đau do co thắt đường tiêu hóa và tiết niệu, ngộ độc phosphor hữu cơ.

Hàm lượng thường dùng
0,25 mg/ml; 0,5 mg/ml.

VIÊN NÉN ATROPIN SULFAT
Tabellae Atropini sulfatis

Là viên nén chứa atropin 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 atropin sulfat, $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4.H_2O$, 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 G.*
Dung môi khai triển: *Cloroform - aceton - diethylamin* (50 : 40 : 10).
Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 5 mg atropin sulfat, thêm 10 ml *ethanol 96 % (TT)*, lắc 10 min đến 15 min, lọc. Bốc hơi dịch lọc trên cách thủy cho đến khô. Hòa tan cắn thu được trong 1 ml *ethanol 96 % (TT).*
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch atropin sulfat chuẩn 0,5 % trong *ethanol 96 % (TT).*
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 15 cm. Lấy bản sắc ký ra, sấy ở 105 °C trong 20 min, để nguội và phun *thuốc thử kali iodobismuthat 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 về vị trí, màu sắc và kích thước.
B. Trong phần Đồng đều hàm lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic atropin sulfat trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
C. Cân một lượng bột viên tương ứng với 5 mg atropin sulfat, thêm 5 ml *nước*, lắc kỹ 10 min đến 15 min, lọc. Thêm vào dịch lọc 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và 0,5 ml *dung dịch bari clorid 5 % (TT)*, xuất hiện tủa trắng, không tan trong các acid.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch chứa *natri acetat 0,01 M (TT)* và *dioctyl natri sulfosuccinat 0,005 M (TT)* trong *methanol 60 % (TT)*, điều chỉnh đến pH 5,5 bằng *acid acetic băng (TT)*.
Dung dịch thử: Lấy 1 viên, thêm 2,0 ml pha động lắc siêu âm đến khi viên rã hoàn toàn, lọc.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch atropin sulfat chuẩn trong pha động có nồng độ tương đương nồng độ atropin sulfat trong dung dịch thử.
Dung dịch phân giải: Dung dịch atropin sulfat chuẩn và homatropin hydrobromid chuẩn trong pha động có nồng độ tương đương nồng độ atropin sulfat trong dung dịch thử.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 257 nm.
Tốc độ dòng: 2 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 phân giải, hệ số phân giải giữa pic atropin sulfat và homatropin hydrobromid trên sắc ký đồ không nhỏ hơn 2,5.
Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng của atropin sulfat, $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4.H_2O$, trong mỗi viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $(C_{17}H_{23}NO_3)_2.H_2SO_4.H_2O$ trong atropin sulfat chuẩn.

Định lượng
Lấy giá trị trung bình hàm lượng của 10 viên ở mục Đồng đều hàm lượng.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống co thắt.

Hàm lượng thường dùng
0,5 mg.

ATTAPULGIT
Attapulgitum

Attapulgit là magnesi nhôm silicat hydrat thiên nhiên tinh khiết, thành phần chủ yếu của một loại đất sét vô cơ.

Tính chất
Bột rất mịn, màu vàng sẫm hoặc màu kem sáng, không có hoặc hầu như không có sạn.

Định tính
A. Nung 0,5 g chế phẩm với 2 g *natri carbonat khan (TT)* trong 20 min, để nguội và chiết bằng 25 ml *nước* sôi. Để nguội, lọc, rửa cắn bằng *nước* và gộp nước rửa và dịch lọc. Giữ cắn để dùng cho phép thử định tính B. Acid hóa cẩn thận dịch thu được bằng *acid hydrocloric (TT)*, bay hơi tới khô, làm ẩm cắn bằng 0,2 ml *acid hydrocloric (TT)*, thêm 10 ml *nước* và khuấy đều. Xuất hiện tủa sền sệt màu trắng.
B. Rửa cắn thu được trong phép thử A bằng *nước* và hòa tan trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*. Lấy 2 ml dung dịch thu được, thêm *dung dịch amoni thiocyanat 10 % (TT)*. Xuất hiện màu đỏ đậm.
C. Lấy 2 ml dung dịch thu được trong phép thử B, thêm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 42 % (TT)*, lọc. Thêm 3 ml *dung dịch amoni clorid 10,7 %* vào dịch lọc. Xuất hiện tủa sền sệt màu trắng.
D. Lấy 2 ml dung dịch thu được trong phép thử B, thêm *amoni clorid (TT)* và thêm một lượng dư *amoniac (TT)* và lọc. Lấy dịch lọc thu được, thêm 0,15 ml *thuốc thử magneson (TT)* và một lượng dư *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)*. Xuất hiện tủa màu xanh dương.

pH
Từ 7,0 đến 9,5 (Phụ lục 6.2).
Lắc 5 g chế phẩm trong 100 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* trong 5 min. Dùng hỗn dịch thu được để đo.

Khả năng hấp phụ
Khả năng hút ẩm từ 5 % đến 14 %.
Nghiền một lượng chế phẩm đã làm khô trong không khí và rây qua rây số 150. Trải 0,5 g bột chế phẩm thu được thành một lớp mỏng trên một lá nhôm có kích thước 60 mm × 50 mm, dày 17,5 µm đã được làm khô và cân xác định khối lượng. Để lá nhôm có chứa chế phẩm vào một bình hút ẩm có đĩa chứa natri clorid tinh thể nhúng ngập một phần trong dung dịch natri clorid bão hòa ở 25 °C. Sau 4 h, lấy lá nhôm ra và cân lại ngay. Sau đó, sấy trong tủ sấy ở 110 °C trong 4 h, để nguội trong bình hút ẩm và cân. Khả năng hút ẩm là khối lượng tăng thêm của chế phẩm tính theo phần trăm so với khối lượng chế phẩm đã làm khô trong tủ sấy.

Arsenic
Không được quá 8 phần triệu (Phụ lục 9.4.2, phương pháp A).
Lấy 0,13 g chế phẩm, thêm 5 ml *nước*, 2 ml *acid sulfuric (TT)* và 10 ml *dung dịch sulfur dioxyd (TT)*. Bay hơi trên cách thủy đến khi hết sulfur dioxyd và thể tích dung dịch còn lại khoảng 2 ml. Dùng 5 ml *nước* để chuyển hết dung dịch còn lại vào bình chứa mẫu thử của bộ dụng cụ thử arsen.

Kim loại nặng
A. Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8, phương pháp 1).
Lắc 6,0 g chế phẩm với 40 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,5 M (TT)* ở 37 °C trong 30 min, để nguội và lọc. Rửa cắn bằng *nước*, gộp dịch lọc và dịch rửa và pha loãng thành

50 ml bằng *nước*. Hòa tan 2 g *amoni clorid (TT)* và 2 g *amoni thiocyanat (TT)* trong 20 ml dung dịch thu được. Lắc dung dịch này với 80 ml hỗn hợp đồng thể tích của *ether (TT)* và *alcohol isoamyl (TT)*, để phân lớp, lấy lớp nước. Tiếp tục chiết lớp nước với 80 ml hỗn hợp dung môi trên. Lấy lớp nước và thêm *2 g acid citric (TT)*, trung hòa bằng *amoniac 13,5 M (TT)* và pha loãng thành 25 ml bằng *nước*. Lấy 12 ml dung dịch thu được để tiến hành thử. Dùng *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

B. Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8, phương pháp 1).

Lắc 6,0 g chế phẩm với 40 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M (TT)* ở 37 °C trong 30 min, để nguội và lọc. Rửa cắn bằng *nước*, gộp dịch lọc và dịch rửa và pha loãng thành 50 ml bằng *nước*. Trung hòa 20 ml dung dịch thu được bằng *acid hydrocloric (TT)* và pha loãng thành 25 ml bằng *nước*. Lấy 12 ml dung dịch thu được để tiến hành thử. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Chất tan trong acid

Đun sôi 2 g chế phẩm trong 100 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,2 M (TT)* dưới sinh hàn hồi lưu trong 5 min, để nguội và lọc. Bay hơi 50 ml dịch lọc tới cắn khô. Khối lượng cắn sau khi nung ở 600 °C trong 30 min không được quá 0,25 g.

Chất tan trong nước

Đun sôi 10 g chế phẩm trong 100 ml *nước* dưới sinh hàn hồi lưu trong 5 min, để nguội và lọc. Bay hơi 50 ml dịch lọc tới cắn khô. Khối lượng cắn sau khi nung ở 600 °C trong 30 min không được quá 50 mg.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 17,0 % (Phụ lục 9.6).
(1 g, 105 °C).

Mất khối lượng sau khi nung

Từ 15,0 % đến 27,0 %.
Nung 1 g chế phẩm ở 600 °C đến khối lượng không đổi.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

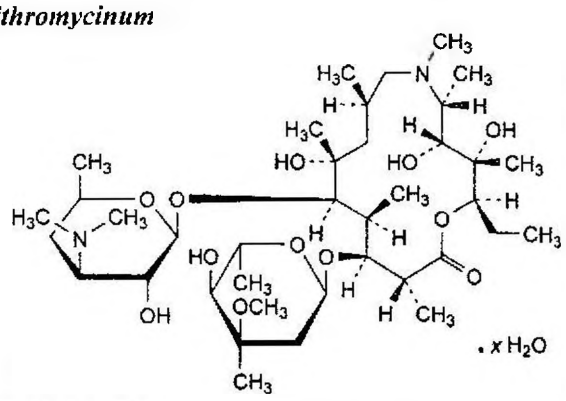
Chất hấp phụ, bảo vệ niêm mạc dạ dày, ruột.

Chế phẩm

Bột pha hỗn dịch.

AZITHROMYCIN

Azithromycinum



$C_{38}H_{72}N_2O_{12}.xH_2O$ (x = 1 hoặc x = 2) P.t.l: 749,0 (Dạng khan)

Azithromycin là (2*R*, 3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-Dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,6,8,10,12,14-heptamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethyl-amino)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-on, ngậm một hoặc hai phân tử nước phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, tính theo chế phẩm khan.
Sản phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol tuyệt đối và 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 azithromycin chuẩn.
Nếu so sánh phổ có sự sai khác khi đo ở dạng rắn, chuẩn bị dung dịch thử và dung dịch chuẩn trong *methylen clorid (TT)* có nồng độ 9,0 % và tiến hành đo phổ.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 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

Từ 9,0 đến 11,0 (Phụ lục 6.2).
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 25,0 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với *nước không có carbon dioxyd (TT)*.

Góc quay cực riêng

Từ -45° đến -49°, tính theo chế phẩm khan (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: Hòa tan 1,8 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* vào 1000 ml *nước* và điều chỉnh đến pH 8,9 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*.

Pha động B: Methanol (TT_l) - acetonitril (TT_l) (250 : 750).
Hỗn hợp dung môi: Dung dịch đệm pH 10,0 - acetonitril (TT_l) - methanol (TT_l) (350 : 300 : 350).
Dung dịch đệm pH 10,0: Dung dịch amoni dihydrophosphat 0,173 % được điều chỉnh đến pH 10,0 bằng *amoniac (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm bằng hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan azithromycin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất F, H và J) có trong một lọ chuẩn bằng 1,0 ml hỗn hợp dung môi, siêu âm trong 5 min.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 8,0 mg azithromycin chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất A, B, C, E, F, G, I, J, L, M, N, O và P) bằng 1,0 ml hỗn hợp dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl amorphous organosilica polymer dùng cho phổ khối* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 60 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 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 như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 25	50 → 45	50 → 55
25 - 30	45 → 40	55 → 60
30 - 80	40 → 25	60 → 75
80 - 81	25 → 50	75 → 50
81 - 93	50	50

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo azithromycin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất A, B, C, E, F, G, I, J, L, M, N, O và P. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo azithromycin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất H.
Thời gian lưu tương đối so với azithromycin (thời gian lưu khoảng 45 min đến 50 min): Tạp chất L khoảng 0,29; tạp chất M khoảng 0,37; tạp chất E khoảng 0,43; tạp chất F khoảng 0,51; tạp chất D khoảng 0,54; tạp chất J khoảng 0,54; tạp chất I khoảng 0,61; tạp chất C khoảng 0,73; tạp chất N khoảng 0,76; tạp chất H khoảng 0,79; tạp chất A khoảng 0,83; tạp chất P khoảng 0,92; tạp chất O khoảng 1,23; tạp chất G khoảng 1,26; tạp chất B khoảng 1,31.
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) ít nhất là 1,4; trong đó H_p là chiều cao của đỉnh pic tạp chất J so với đường nền và H_v là chiều cao của đáy hõm tách hai pic tạp chất J và tạp chất F so với đường nền.

Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất F là 0,3; tạp chất G là 0,2; tạp chất H là 0,1; tạp chất L là 2,3; tạp chất M là 0,6; tạp chất N là 0,7.
Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2,0 %).
Tạp chất A, C, E, F, H, I, L, M, N, O, P: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh (nếu cần) không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Tổng diện tích pic tạp chất D và J không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Tạp chất G: Diện tích pic tạp chất G đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).
Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (3,0 %).
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 (1) (0,1 %); bỏ qua những pic rửa giải ra trước tạp chất L và ra sau tạp chất B.
Ghi chú:
Tạp chất A: 6-Demethylazithromycin.
Tạp chất B: 3-Deoxyazithromycin (azithromycin B).
Tạp chất C: 3''-*O*-demethylazithromycin (azithromycin C).
Tạp chất D: 14-Demethyl-14-(hydroxymethyl)azithromycin (azithromycin F).
Tạp chất E: 3'-(*N*,*N*-didemethyl)azithromycin (aminoazithromycin).
Tạp chất F: 3'-*N*-demethyl-3'-*N*-formylazithromycin.
Tạp chất G: 3'-*N*-demethyl-3'-*N*-[(4-methylphenyl)sulphonyl] azithromycin.
Tạp chất H: 3'-*N*-[[4-(acetylamino)phenyl]sulfonyl]-3'-*N*-demethyl-azithromycin.
Tạp chất I: 3'-*N*-demethylazithromycin.
Tạp chất J: 13-*O*-decladinosylazithromycin.
Tạp chất K: C^{14},1''-epoxyazithromycin (azithromycin E).
Tạp chất L: Azithromycin 3'-*N*-oxid.
Tạp chất M: 3'-(*N*,*N*-didemethyl)-3'-*N*-formylazithromycin.
Tạp chất N: 3'-De(dimethylamino)-3'-oxoazithromycin.
Tạp chất O: 2-Desethyl-2-propylazithromycin.
Tạp chất P: Chưa biết cấu trúc.

Kim loại nặng
Không được quá 25 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp *nước - ethanol khan* (15 : 85), pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.
Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 2. Pha loãng *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb*

(TT) với hỗn hợp *nước - ethanol khan* (15 : 85) để thu được dung dịch chì mẫu 2,5 phần triệu Pb. Dùng *dung dịch chì mẫu 2,5 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Từ 1,8 % đến 6,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,200 g chế phẩm.

Tro sulfat
Không được quá 0,2 % (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: Acetonitril (TT_1) - dung dịch đệm pH 11,0 (60 : 40).
Dung dịch đệm pH 11,0: Hòa tan 6,7 g *dikali hydrophosphat (TT)* vào 1000 ml *nước* và điều chỉnh pH đến 11,0 bằng *dung dịch kali hydroxyd 56 %*.
Dung dịch A: Acetonitril (TT_1) - dung dịch dikali hydrophosphat 0,67 % được điều chỉnh đến pH 8,0 bằng acid phosphoric (TT) (60 : 40).
Dung dịch thử: Hòa tan 53,0 mg chế phẩm trong 2 ml *acetonitril (TT_1)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng dung dịch A.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 53,0 mg azithromycin chuẩn trong 2 ml *acetonitril (TT_1)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng dung dịch A.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg chế phẩm và 5,0 mg tạp chất chuẩn A của azithromycin trong 0,5 ml *acetonitril (TT_1)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng dung dịch A.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *octadecylsilyl vinyl polymer dùng cho sắc ký lỏng* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của azithromycin.
Thời gian lưu của azithromycin khoảng 10 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 tạp chất A với pic của azithromycin ít nhất là 3,0.
Tính hàm lượng $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ của azithromycin chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Chế phẩm
Nang, viên nén, hỗn dịch uống.

NANG AZITHROMYCIN
Capsulae Azithromycini

Là nang cứng chứa azithromycin.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng azithromycin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
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 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 *dung dịch đệm phosphat pH 6,0*.
Dung dịch đệm phosphat pH 6,0: Pha 6 L *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M* và điều chỉnh tới pH 6,0 ± 0,1 bằng khoảng 40 ml *acid hydrocloric (TT)*, thêm vào 600 mg *trypsin (TT)*, trộn đều.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Xác định lượng azithromycin hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng với điều kiện sắc ký và pha động như mô tả ở mục Định lượng.
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng thích hợp azithromycin chuẩn hòa tan trong môi trường hòa tan và pha loãng từng bước nếu cần với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với dung dịch thử.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng azithromycin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Nước
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,3 g chế phẩm.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - nước - amoniac (80 : 19,9 : 0,1).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng azithromycin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ azithromycin khoảng 1,0 mg trong 1 ml.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg azithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 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 azithromycin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic của azithromycin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ trong azithromycin chuẩn.

Bảo quản
Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.
Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng sinh nhóm macrolid.

Hàm lượng thường dùng
250 mg; 500 mg.

BỘT PHA HỖN DỊCH AZITHROMYCIN
Pulveres Azithromycini ad suspensionum peroralum

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa azithromycin. Có thể có thêm các tá dược thích hợp tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định hỗn dịch....
Hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Hỗn dịch thuốc" (Phụ lục 1.5).
Bột pha hỗn dịch phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng azithromycin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột khô tơi, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính
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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Nước
Không được quá 1,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,5 g chế phẩm.

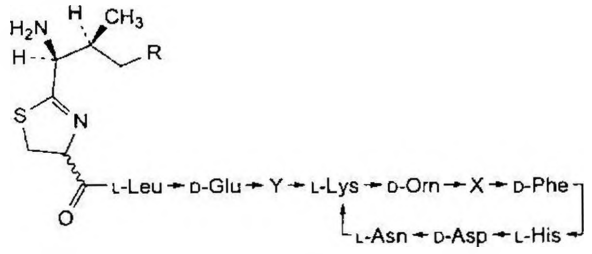
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - nước - amoniac (80 : 19,9 : 0,1).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng azithromycin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ azithromycin khoảng 1,0 mg trong 1 ml.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc (thu được từ phép thử Đồng đề khối lượng) tương ứng với khoảng 50 mg azithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 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 azithromycin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic của azithromycin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ trong azithromycin chuẩn.

Bảo quản
Trong gói giấy nhôm hoặc polyethylen kín.
Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
125 mg; 250 mg.

BACITRACIN
Bacitracinum



Tên	Công thức	X	Y	R
Bacitracin A	$C_{66}H_{103}N_{17}O_{16}S$	L-Ile	L-Ile	CH_3
Bacitracin B1	$C_{65}H_{101}N_{17}O_{16}S$	L-Ile	L-Ile	H
Bacitracin B2	$C_{65}H_{101}N_{17}O_{16}S$	L-Val	L-Ile	CH_3
Bacitracin B3	$C_{65}H_{101}N_{17}O_{16}S$	L-Ile	L-Val	CH_3

Bacitracin là hỗn hợp các polypeptid kháng khuẩn được tạo ra bởi một số loài *Bacillus licheniformis* hoặc *Bacillus subtilis*, thành phần chủ yếu là bacitracin A, B_1, B_2 và B_3. Phải chứa ít nhất 60 IU/mg (tính theo chế phẩm đã làm khô).

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng. Hút ẩm. Dễ tan trong nước và trong ethanol 96 %.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: B, C.
Nhóm II: A, C.
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel.

Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng azithromycin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic của azithromycin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ trong azithromycin chuẩn.

Bảo quản
Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.
Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng sinh nhóm macrolid.

Hàm lượng thường dùng
250 mg; 500 mg.

BỘT PHA HỖN DỊCH AZITHROMYCIN
Pulveres Azithromycini ad suspensionum peroralum

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa azithromycin. Có thể có thêm các tá dược thích hợp tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định hỗn dịch....
Hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Hỗn dịch thuốc" (Phụ lục 1.5).
Bột pha hỗn dịch phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng azithromycin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột khô tơi, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính
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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Nước
Không được quá 1,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,5 g chế phẩm.

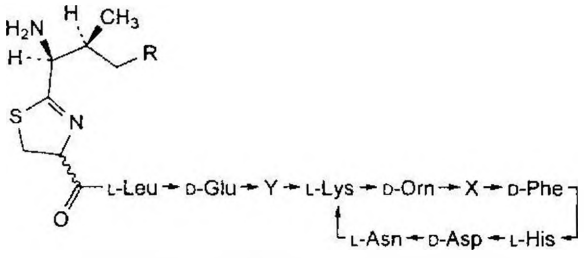
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - nước - amoniac (80 : 19,9 : 0,1).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng azithromycin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ azithromycin khoảng 1,0 mg trong 1 ml.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc (thu được từ phép thử Đồng đề khối lượng) tương ứng với khoảng 50 mg azithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 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 azithromycin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic của azithromycin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ trong azithromycin chuẩn.

Bảo quản
Trong gói giấy nhôm hoặc polyethylen kín.
Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
125 mg; 250 mg.

BACITRACIN
Bacitracinum



Tên	Công thức	X	Y	R
Bacitracin A	$C_{66}H_{103}N_{17}O_{16}S$	L-Ile	L-Ile	CH_3
Bacitracin B1	$C_{65}H_{101}N_{17}O_{16}S$	L-Ile	L-Ile	H
Bacitracin B2	$C_{65}H_{101}N_{17}O_{16}S$	L-Val	L-Ile	CH_3
Bacitracin B3	$C_{65}H_{101}N_{17}O_{16}S$	L-Ile	L-Val	CH_3

Bacitracin là hỗn hợp các polypeptid kháng khuẩn được tạo ra bởi một số loài *Bacillus licheniformis* hoặc *Bacillus subtilis,* thành phần chủ yếu là bacitracin A, B_1, B_2 và B_3. Phải chứa ít nhất 60 IU/mg (tính theo chế phẩm đã làm khô).

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng. Hút ẩm. Dễ tan trong nước và trong ethanol 96 %.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: B, C.
Nhóm II: A, C.
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - butanol (1 : 2 : 4).
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 1,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg bacitracin kẽm chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 1,0 ml với cùng dung môi.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký đồ cho đến khi dung môi đi được một khoảng bằng nửa chiều dài bản mỏng. Sấy khô bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C. Phun lên bản mỏng *dung dịch ninhydrin (TT)* và sấy ở 110 °C trong 5 min. Các vết trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí, kích thước và màu sắc tương tự các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử Thành phần cấu trúc.
C. Nung 0,2 g chế phẩm. Cắn còn lại không đáng kể, nó không có màu vàng ở nhiệt độ cao. Để nguội. Hòa tan cắn trong 0,1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*. Thêm 5 ml *nước* và 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 42 % (TT)*. Không tạo tủa trắng.

Độ trong của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)*, pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2).

pH
Từ 6,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).
Dùng dung dịch S để đo.

Thành phần cấu trúc
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Dùng phương pháp chuẩn hóa diện tích pic. Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.
Pha động: Lấy 520 thể tích *methanol (TT)*, 40 thể tích *acetonitril (TT)* và 300 thể tích *nước* cho vào 100 thể tích *dung dịch dikali hydrophosphat* 3,48 % đã điều chỉnh pH tới 6,0 bằng *dung dịch kali dihydrophosphat* 2,72 %.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 50,0 ml pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Lắc 20,0 mg bacitracin kẽm chuẩn trong *nước*. Thêm 0,2 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 25,0 ml *dung dịch Trilon B 4,0 %* đã được điều chỉnh đến pH 7.0 bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*. Đun trong nồi cách thủy đang sôi 30 min. Để nguội đến nhiệt độ phòng.
Dung dịch mẫu trắng: Dung dịch Trilon B 4,0 % đã được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Thể tích tiêm: 100 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của bacitracin A.
Tiến hành sắc ký mẫu trắng, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và (3).
Thời gian lưu tương đối so với bacitracin A (thời gian lưu từ 15 min đến 25 min): Bacitracin B_1 khoảng 0,6; bacitracin B_3 khoảng 0,8; tạp chất E khoảng 2,5. Nếu cần, điều chỉnh thành phần pha động bằng cách thay đổi thể tích dung môi hữu cơ nhưng vẫn giữ nguyên tỷ lệ methanol và acetonitril.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tỷ số đỉnh - hõm (peak-valley) tối thiểu bằng 1,2 trong đó H_p = chiều cao trên đường nền của pic do bacitracin B_1 và H_v = chiều cao trên đường nền của điểm thấp nhất của đường cong tách pic này khỏi pic của bacitracin B_2 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
Giới hạn: Bacitracin A tối thiểu 40,0 %; tổng bacitracin A, B_1, B_2 và B_3 tối thiểu 70,0 %.
Bỏ qua các pic tương ứng với các pic của dung môi mẫu trắng và bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic của bacitracin A trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Các peptid liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Thành phần cấu trúc.
Giới hạn: Tổng diện tích tất cả các pic xuất hiện trước pic bacitracin B_1, không được lớn hơn 20,0 %.

Tạp chất E
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Thành phần cấu trúc.
Detector quang phổ đặt ở bước sóng 300 nm đối với dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất E.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2) và (4).
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, pic của tạp chất E không quá 1,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (6,0 %).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 60 °C, phosphor pentoxyd, áp suất không quá 0,1 kPa, 3 h).

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

Thử vô khuẩn
Nếu chế phẩm dự định để điều chế thuốc nhỏ mắt mà không hấp tiệt trùng khi pha chế thì phải vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

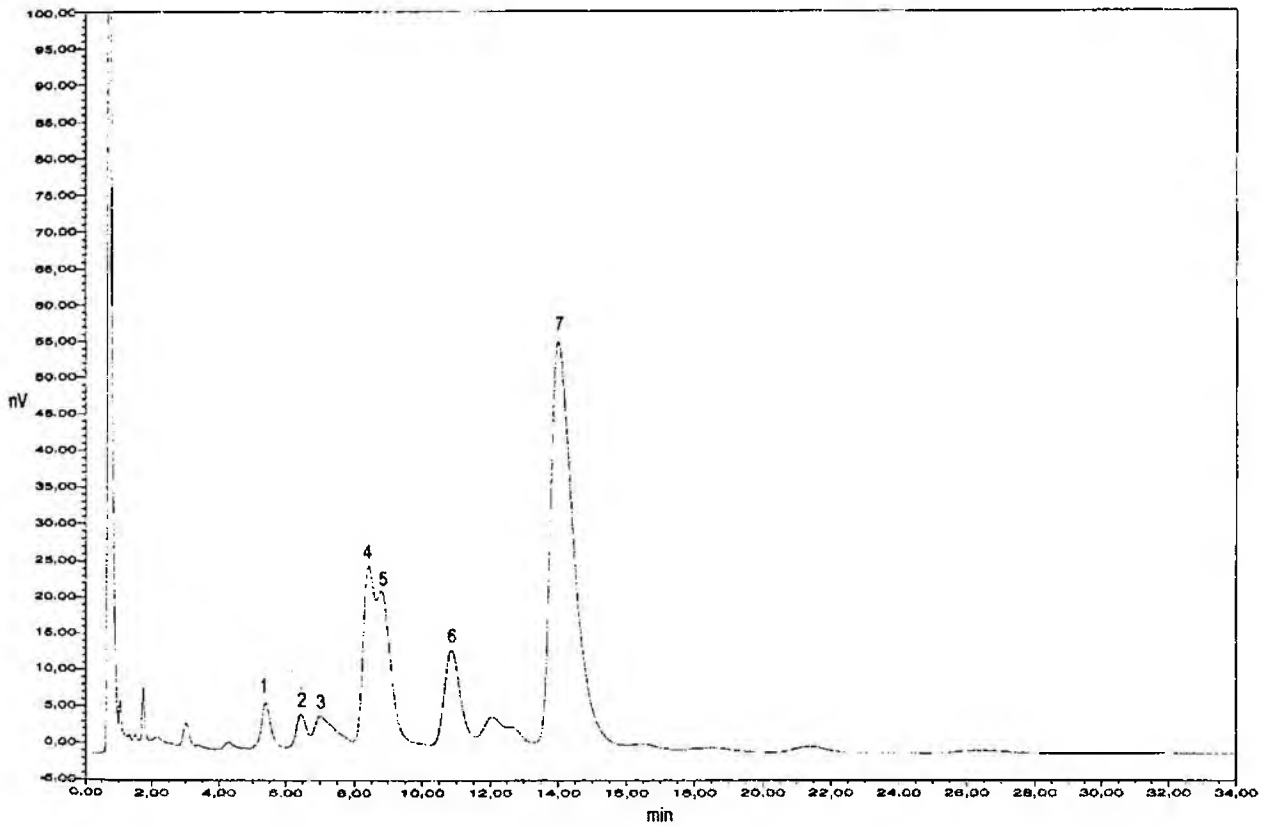
Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,8 EU/mg (Phụ lục 13.2) nếu định dùng chế phẩm pha thuốc nhỏ mắt mà không tiến hành loại trừ nội độc tố khi pha chế.

Định lượng
Tiến hành định lượng kháng sinh bằng phương pháp vi sinh vật (Phụ lục 13.9). Dùng bacitracin kẽm chuẩn làm chất đối chiếu.

Bảo quản
Trong bao bì kín, để ở 2 °C đến 8 °C. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong bao bì kín, vô khuẩn.

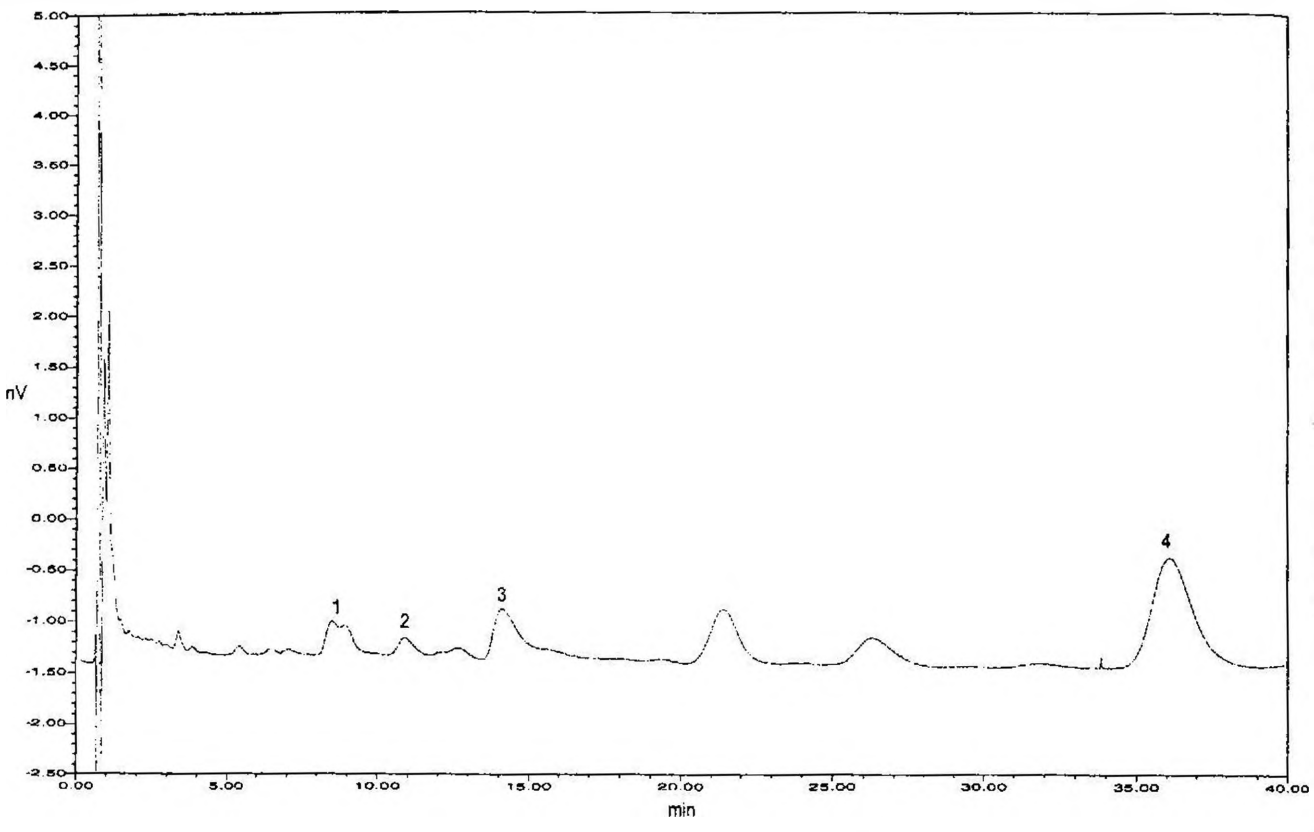
Loại thuốc
Kháng sinh.

Sau đây là các sắc ký đồ có tính chất minh họa



1. Tạp chất A
2. Tạp chất B
3. Tạp chất C
4. Bacitracin B_1
5. Bacitracin B_2
6. Bacitracin B_3
7. Bacitracin A

Sắc ký đồ của dung dịch thử trong phép thử Thành phần của bacitracin đo ở 254 nm



1. Bacitracin B_1
2. Bacitracin B_3
3. Bacitracin A
4. Tạp chất E

Sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) trong phép thử Tạp chất E đo ở 300 nm

Ghi chú:
Tạp chất A: Bacitracin C_1
Tạp chất B: Bacitracin C_2
Tạp chất C: Bacitracin C_3
Tạp chất D: Bacitracin E
Tạp chất E: Bacitracin F
Tạp chất F: Bacitracin H_1
Tạp chất G: Bacitracin H_2
Tạp chất H: Bacitracin H_3
Tạp chất I: Bacitracin I_1
Tạp chất J: Bacitracin I_2
Tạp chất K: Bacitracin I_3

BẠC NITRAT
Argenti nitras

$AgNO_3$ P.t.l: 169,9

Bạc nitrat phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % $AgNO_3$.

Tính chất
Tinh thể trong suốt không màu hoặc bột kết tinh màu trắng. Rất dễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 5 ml *nước*. Thêm 3 giọt *dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT)* sẽ có tủa trắng lớn nhỏn, tủa này không tan trong *dung dịch acid nitric 16 % (TT)*, nhưng tan trong *dung dịch amoniac loãng (TT)*.

B. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 2 ml *nước*, thêm 2 ml *acid sulfuric (TT)*. Lắc đều và để nguội. Cho cẩn thận dọc theo thành ống nghiệm 1 ml *dung dịch sắt (II) sulfat 8 %*. Ở vùng tiếp giáp giữa hai lớp có một vòng màu nâu.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong *nước* 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
Lấy 2 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml *dung dịch lục bromocresol (TT)*. Dung dịch phải có màu xanh.
Lấy 2 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ phenol (TT)*. Dung dịch phải có màu vàng.

Các muối lạ
Không được quá 0,3 %.
Thêm 7,5 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* vào 30 ml dung dịch S. Lắc mạnh. Đun nóng trên nồi cách thủy 5 min. Lọc. Bốc hơi 20 ml dịch lọc trên nồi cách thủy đến khô. Sấy cắn ở 100 °C đến 105 °C tới khối lượng không đổi. Cắn thu được không quá 2 mg.

Nhôm, bismuth, đồng và chì
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 4 ml *amoniac đậm đặc (TT)* và 6 ml *nước*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Định lượng
Hòa tan khoảng 0,300 g chế phẩm trong 50 ml *nước*. Thêm 2 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và 1 ml *dung dịch sắt (III) amoni sulfat (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch amoni sulfocyanid 0,1 N (CĐ)* đến màu vàng hơi đỏ.
1 ml *dung dịch amoni sulfocyanid 0,1 N (CĐ)* tương đương với 16,99 mg $AgNO_3$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, phi kim loại, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Khử trùng.

Chế phẩm
Dung dịch bạc nitrat vô trùng.

BẠC VITELINAT
Argentum vitellinicum
Argyrol

Bạc vitelinat là hợp chất của bạc với vitelin (phosphoprotein), phải chứa ít nhất 20,0 % Ag.

Tính chất
Mảnh hoặc phiến màu nâu thẫm hay lục đen bóng, dễ hỏng ngoài không khí, dễ hút ẩm. Tan trong nước và trong glycerin, tan chậm và hoàn toàn trong ethanol 70 %, không tan trong ethanol 96 % và trong ether.

Định tính
A. Nung khoảng 0,5 g chế phẩm, hòa tan cắn trong 5 ml *dung dịch acid nitric 16 % (TT)*, thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT)* sẽ có tủa trắng lổn nhổn, tủa tan trong *amoniac (TT)*.
B. Đem đốt, chế phẩm sẽ cháy thành than và tỏa ra mùi khét của sừng hay lông cháy.
C. Dung dịch chế phẩm trong dung dịch natri clorid đẳng trương vững bền (khác với protargol).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 10 ml *nước*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu đỏ nâu. Nhìn xuyên qua, dung dịch có hiện tượng lưỡng sắc nhẹ. Nhìn ở ánh sáng phản chiếu, dung dịch có màu lục. Để yên 2 h, dung dịch không được có cặn.

Giới hạn kiềm
Không được quá 3,2 % biểu thị bằng natri hydroxyd.
Cân chính xác khoảng 1,000 g chế phẩm trong chén sứ, đốt rồi nung. Sau khi để nguội, chiết cắn nhiều lần, mỗi lần 10 ml *nước* sôi cho đến khi dịch chiết không còn màu hồng với *dung dịch phenolphtalein (TT)*. Gộp dịch chiết, thêm 2 giọt đến 3 giọt *dung dịch phenolphtalein (TT)*, chuẩn độ bằng *dung dịch acid sulfuric 0,1 N (CĐ)* đến khi mất màu hồng.
1 ml *dung dịch acid sulfuric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 4,0 mg NaOH.

Định lượng
Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 10 ml *nước* trong một bình nón dung tích 200 ml đến 250 ml. Thêm từ từ đến hết 10 ml *dung dịch acid sulfuric 1 N*. Để nguội. Thêm 2 g *kali permanganat (TT)* đã tán nhỏ, cho từ từ từng ít một và khuấy luôn tay. Đun sôi nhẹ hỗn hợp trong khoảng 5 min. Thêm từ từ từng giọt *dung dịch sắt (II) sulfat (TT)* cho đến khi dung dịch chuyển sang màu vẳng nhạt. Thêm 50 ml *nước*, 5 ml *dung dịch acid nitric 25 % (TT)*. Để nguội. Thêm 1 ml *dung dịch sắt (III) amoni sulfat (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch amoni sulfocyanid 0,1 N (CĐ)* tới màu đỏ.
1 ml *dung dịch amoni sulfocyanid 0,1 N (CĐ)* tương đương với 10,79 mg Ag.

Bảo quản
Trong lọ thủy tinh khô, có màu, nút kín, tránh ánh sáng, tránh ẩm.

Tương kỵ
Alcaloid, adrenalin, tanin.

BARI SULFAT
Barii sulfas

$BaSO_4$ P.t.l: 233,4

Tính chất
Bột mịn, trắng hoặc gần như trắng, không lẫn sạn. Thực tế không tan trong nước và các dung môi hữu cơ, rất khó tan trong các dung dịch acid và hydroxyd kiềm.

Định tính
A. Đun sôi 0,2 g chế phẩm với 5 ml *dung dịch natri carbonat 50 %* trong 5 min. Thêm 10 ml *nước* vào hỗn hợp và lọc. Acid hóa dịch lọc bằng *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*, thêm tiếp vài giọt *dung dịch bari clorid 5 % (TT)* sẽ có tủa trắng xuất hiện.
B. Rửa cắn còn lại trên phễu ở phép thử A 3 lần, mỗi lần với một ít *nước*. Hòa cắn với 5 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và lọc, thêm vào dịch lọc 0,3 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)*, tủa trắng được tạo thành. Tủa này không tan trong *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*.

Giới hạn acid - kiềm
Đun trên cách thủy 5,0 g chế phẩm với 20 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* trong 5 min và lọc. Thêm 2 giọt *dung dịch xanh bromothymol (TT)* vào 10 ml dung dịch lọc. Dung dịch phải chuyển màu khi thêm không quá 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* hoặc 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*.

Muối bari hòa tan
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Dung dịch S: Đun sôi 20,0 g chế phẩm với một hỗn hợp gồm 40 ml *nước cất* và 60 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)* trong 5 min, lọc và pha loãng dịch lọc đã để nguội thành 100 ml bằng *nước cất*.
Lấy 2,5 ml dung dịch 0,002 % *bari nitrat (TT)* trong hỗn hợp dung môi *ethanol 96 % - nước* (30 : 70) và 10 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)* lắc đều, sau đó để yên 5 min (Dung dịch A).
Dung dịch thử: Trộn 1 ml dung dịch A và 10 ml dung dịch S.
Dung dịch đối chiếu: Trộn 1 ml dung dịch A và 10 ml *dung dịch bari mẫu 2 phần triệu Ba (TT)*.
Sau 10 min dung dịch thử không được đục hơn dung dịch đối chiếu.

Chất tan trong acid
Không được quá 0,3 %.
Bốc hơi trên cách thủy 25 ml dung dịch S và sấy cắn ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Lượng cắn sau khi sấy khô không được nhiều hơn 15 mg.

Hợp chất sulfur dễ bị oxy hóa
Lắc 1,0 g chế phẩm với 5 ml *nước* trong 30 s và lọc. Thêm vào dịch lọc 0,1 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)*, thêm 0,1 g *kali iodid (TT)* và lắc cho tan, thêm tiếp 1,0 ml *dung dịch kali iodat 0,36 %* mới pha và 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*, lắc mạnh. Dung dịch thu được phải có màu đậm hơn dung dịch đối chiếu pha song song, trong cùng điều kiện như trên nhưng không có dung dịch kali iodat.

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Pha loãng 10,0 ml dung dịch S thành 20 ml bằng *nước*. Lấy 12 ml dung dịch thu được để thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng sau khi nung
Không được quá 2,0 %.
(1,0 g; 600 °C ± 50 °C đến khối lượng không đổi).

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Chất cản quang, dùng trong X quang chẩn đoán.

Chế phẩm
Bari sulfat pha hỗn dịch uống.

BARI SULFAT PHA HỖN DỊCH
Barii sulfas pro suspensio

Bari sulfat pha hỗn dịch là hỗn hợp khô của bari sulfat với chất phân tán thích hợp, có thể chứa các chất thơm và các chất bảo quản, kháng khuẩn thích hợp.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng bari sulfat, $BaSO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột mịn, màu trắng hay trắng ngà.

Định tính
A. Đốt, rồi nung 1 g chế phẩm tới khối lượng không đổi. Lấy 0,2 g cắn thu được, thêm 5 ml *dung dịch natri carbonat 50 %* và đun sôi trong 5 min. Thêm 10 ml *nước* vào hỗn hợp và lọc. Cắn trên phễu dùng cho phép thử B. Acid hóa dịch lọc bằng *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*, thêm tiếp vài giọt *dung dịch bari clorid 5 % (TT)* sẽ có tủa trắng xuất hiện.
B. Rửa cắn còn lại trên phễu ở phép thử A 3 lần, mỗi lần với một ít *nước*. Hòa cắn với 5 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và lọc, thêm vào dịch lọc 0,3 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)*, tủa trắng được tạo thành. Tủa này không tan trong *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*.

pH
Từ 3,5 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).
Dùng hỗn dịch chế phẩm trong nước có nồng độ bari sulfat 60 % (kl/kl) hay thấp hơn, như nồng độ dự kiến sử dụng để thử.

Bari hòa tan
Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với 7,5 g bari sulfat, thêm 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và 90 ml *nước*, trộn đều. Đun sôi hỗn hợp trong 10 min, để nguội và lọc, rửa cắn bằng *nước*, gộp dịch lọc và dịch rửa và thêm *nước* vừa đủ 100 ml. Bốc hơi 50 ml dung dịch thu được, chú ý tránh để cháy. Thêm vào cắn 0,1 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*, 10 ml *nước* nóng, lọc. Thêm vào dịch lọc 0,5 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* và để yên 30 min, dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(1 g; 105 °C; 4 h)

Định lượng
Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 0,6 g bari sulfat vào chén platin (bạch kim), thêm 5 g *natri carbonat khan (TT)* và 5 g *kali carbonat (TT)*, trộn đều. Nung tới 1000 °C và duy trì ở nhiệt độ này 15 min. Để nguội, dùng 150 ml *nước* chuyển cắn sang cốc dung tích

200 ml. Rửa chén với 2 ml *dung dịch acid acetic 6 M (TT)*, gộp nước rửa vào hỗn dịch trong cốc. Làm lạnh trong nước đá, gạn bỏ lớp dịch ở trên, chuyển toàn bộ cắn vào giấy lọc. Rửa cắn nhiều lần với *dung dịch natri carbonat 2 %* cho tới khi nước rửa hết sulfat, loại bỏ nước rửa. Thêm 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* vào giấy lọc, dùng nước chuyển toàn bộ cắn vào cốc chứa, thêm 5 ml *acid hydrocloric (TT)* và pha loãng thành 100 ml với *nước*. Thêm 10 ml *dung dịch amoni acetat 40 % (TT)*, 25 ml *dung dịch kali dicromat 10 %* và 10 g *ure (TT)*. Đậy cốc và để trong tủ sấy ở nhiệt độ 80 °C đến 85 °C trong 16 h. Lọc dung dịch khi còn đang nóng qua phễu xốp thủy tinh số 4. Đầu tiên rửa cắn với *dung dịch kali dicromat 0,5 %*, cuối cùng với 2 ml *nước*. Sấy cắn thu được ở 105 °C tới khối lượng không đổi.
1 g cắn tương ứng với 0,9213 g $BaSO_4$.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chất cản quang (không phối hợp) đường tiêu hóa.

BENZALKONIUM CLORID
Benzalkonii chloridum

Benzalkonium clorid là hỗn hợp các muối alkylbenzyldimethylamoni clorid; mạch alkyl có từ 8 đến 18 carbon. Chế phẩm phải chứa từ 95,0 % đến 104,0 % các muối alkylbenzyldimethylamoni clorid, tính theo $C_{22}H_{40}ClN$ (p.t.l: 354,0) đối với chế phẩm khan.

Tính chất
Bột trắng hoặc trắng hơi vàng hoặc các mảnh trắng hơi vàng như gelatin, hút ẩm, sờ giống xà phòng. Rất dễ tan trong nước và ethanol. Khi đun nóng, tạo thành một khối nóng chảy trong. Dung dịch trong nước, lắc lên, tạo rất nhiều bọt.

Định tính
A. Hòa tan 80 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng bằng *nước* thành 100 ml. Phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch (Phụ lục 4.1) đo từ 220 nm đến 350 nm có 3 cực đại hấp thụ ở 257 nm; 263 nm và 269 nm và một vai ở khoảng 250 nm.
B. Lấy 2 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), thêm 0,1 ml *acid acetic băng (TT)* và thêm từng giọt một cho đến hết 1 ml *dung dịch natri tetraphenylborat 1 % (TT)*. Tạo tủa trắng. Lọc. Hòa tan tủa trong một hỗn hợp gồm 1 ml *aceton (TT)* và 5 ml *ethanol 96 % (TT)* bằng cách đun nóng không quá 70 °C. Thêm *nước* từng giọt một vào dung dịch đang nóng cho đến khi dung dịch hơi đục. Đun nóng nhẹ cho đến khi dung dịch trong và để nguội. Tạo tủa tinh thể trắng. Lọc. Rửa các tinh thể này 3 lần, mỗi lần 10 ml *nước* và làm khô trong chân không trên *diphosphor pentoxyd (TT)* hoặc *silica gel khan (TT)* ở nhiệt độ không quá 50 °C. Các tinh thể này nóng chảy ở 127 °C đến 133 °C (Phụ lục 6.7).
C. Lấy 5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromophenol (TT)* và 5 ml *cloroform (TT)*. Lắc. Lớp cloroform không màu. Thêm 0,1 ml dung dịch S và lắc. Lớp cloroform có màu xanh.
D. Lấy 2 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), thêm 1 ml *dung dịch acid nitric 12,5 % (TT)*. Tạo tủa trắng, thêm 5 ml *ethanol 96 % (TT)*, tủa tan. Dung dịch này 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 *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu V_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm
Lấy 50 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ tía bromocresol (TT)*. Lượng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* để làm thay đổi màu của chỉ thị không quá 0,1 ml.

Amin và các muối amin
Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 20 ml hỗn hợp gồm 3 thể tích *dung dịch acid hydrocloric 1 N* và 97 thể tích *methanol (TT)* bằng cách đun nóng. Thêm 100 ml *2-propanol (TT)*. Cho khí nitơ sục chậm qua dung dịch. Thêm từ từ 12,0 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M (CĐ)* và ghi đường cong chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Nếu đường cong chuẩn độ có hai điểm uốn thì thể tích dung dịch chuẩn độ thêm vào giữa hai điểm uốn không được lớn hơn 5,0 ml. Nếu đường cong chuẩn độ không có điểm uốn nào, có nghĩa chế phẩm không đạt yêu cầu của phép thử. Nếu đường cong chuẩn độ có một điểm uốn, làm lại phép thử, nhưng thêm 3,0 ml *dung dịch dimethyldecylamin 2,5 % trong 2-propanol* trước khi chuẩn độ. Nếu sau khi thêm 12,0 ml dung dịch chuẩn độ mà đường cong chuẩn độ chỉ có một điểm uốn thì chế phẩm không đạt yêu cầu của phép thử.

Nước
Không được quá 10 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,300 g chế phẩm.

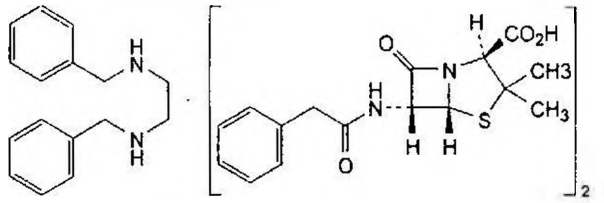
Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 2,00 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng bằng *nước* thành 100,0 ml. Lấy 25 ml dung dịch thu được cho vào một bình gạn, thêm 25 ml *cloroform (TT)*, 10 ml

dung dịch natri hydroxyd 0,1 N và 10,0 ml *dung dịch kali iodid 5,0 %* vừa mới pha. Lắc kỹ. Để yên phân lớp, bỏ lớp cloroform. Lắc lớp nước với *cloroform (TT)* 3 lần, mỗi lần 10 ml. Loại bỏ các lớp cloroform. Cho vào lớp nước 40 ml *acid hydrocloric (TT)*. Để nguội và chuẩn độ bằng *dung dịch kali iodat 0,05 M (CĐ)* cho đến khi màu nâu đậm gần như biến mất. Thêm 2 ml *cloroform (TT)* và tiếp tục vừa lắc mạnh vừa chuẩn độ cho đến khi lớp cloroform không có thay đổi màu. Tiến hành chuẩn độ mẫu trắng [hỗn hợp gồm 10.0 ml *dung dịch kali iodid 5,0 %* vừa mới pha, 20 ml *nước* và 40 ml *acid hydrocloric (TT)*].
1 ml *dung dịch kali iodat 0,05 M (CĐ)* tương đương với 35,4 mg $C_{22}H_{40}ClN$.

Loại thuốc
Tẩy rửa sát trùng.

BENZATHIN BENZYLPENICILIN
Benzathinum benzylpenicillinum



$(C_{16}H_{18}N_2O_4S)_2C_{16}H_{20}N_2$ P.t.l: 909,0

Benzathin benzylpenicilin là phức hợp theo tỷ lệ (1 : 2) của N,N'-dibenzylethan-1,2-diamin với acid (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(phenylacetyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $(C_{16}H_{18}N_2O_4S)_2C_{16}H_{20}N_2$ và từ 24,0 % đến 27,0 % *N,N'*-dibenzylethylendiamin (benzathin $C_{16}H_{20}N_2$; p.t.l. 240,3) tính theo chế phẩm khan.
Chế phẩm có chứa hàm lượng nước thay đổi và có thể chứa các tác nhân phân tán hoặc tác nhân tạo hỗn dịch.

Tính chất
Bột màu trắng.
Rất khó tan trong nước, dễ tan trong dimethylformamid và formamid, khó 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 benzathin benzylpenicilin chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* đã được silan hóa.
Dung môi khai triển: *Aceton* - dung dịch *amoni acetat* 15,4 % (30 : 70), được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *amoniac (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 5 ml *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg benzathin benzylpenicilin chuẩn trong 5 ml *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl các dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí, để bản mỏng trong hơi iod đến khi các vết xuất hiện. Kiểm tra dưới ánh sáng tự nhiên, hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, kích thước và màu sắc với hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu cho hai vết tách ra rõ ràng.
C. Cho khoảng 2 mg chế phẩm vào một ống nghiệm có chiều dài 150 mm và đường kính 15 mm. Làm ẩm với 0,05 ml *nước* và thêm 2 ml *dung dịch formaldehyd trong acid sulfuric (TT)*. Lắc để trộn đều, dung dịch không màu. Đặt ống nghiệm vào trong cách thủy trong 1 min, màu nâu đỏ xuất hiện.
D. Thêm vào 0,1 g chế phẩm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, lắc đều trong 2 min. Lắc hỗn hợp trên hai lần, mỗi lần với 3 ml *ether (TT)*, lấy lớp ether. Gộp các dịch ether, bay hơi đến khô và hòa tan cắn trong 1 ml *ethanol 50 % (TT)*. Thêm 5 ml *dung dịch acid picric (TT)*, đun nóng ở 90 °C trong 5 min và làm nguội từ từ. Lọc lấy tinh thể thu được, kết tinh lại trong *ethanol 25 %* có chứa 1 % *acid picric (TT)*. Nhiệt độ nóng chảy của tinh thể thu được khoảng 214 °C (Phụ lục 6.7).

Giới hạn acid - kiềm
Cân 0,50 g chế phẩm, thêm 100 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và lắc trong 5 min. Lọc qua phễu lọc xốp. Thêm vào 20 ml dịch lọc 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*. Dung dịch có màu xanh lá hoặc vàng. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ)* để chuyển màu của chỉ thị sang màu xanh da trời không quá 0,2 ml.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi dùng. Dùng máy lắc siêu âm để hòa tan mẫu thử (khoảng 2 min), tránh để tăng nhiệt độ của mẫu thử.
Pha động A: Hỗn hợp *dung dịch kali dihydrophosphat 3,4 %* đã được chỉnh đến pH 3,5 bằng *acid phosphoric - methanol - nước* (10 : 30 : 60).
Pha động B: Hỗn hợp *dung dịch kali dihydrophosphat 3,4 %* đã được chỉnh đến pH 3,5 bằng *acid phosphoric - nước - methanol* (10 : 30 : 60).
Dung dịch thử: Hòa tan 70,0 mg chế phẩm trong 25 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *dung dịch có chứa kali dihydrophosphat 0,68 % và dinatri hydrophosphat 0,102 %*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 70,0 mg benzathin benzylpenicilin chuẩn trong 25 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *dung dịch có chứa kali dihydrophosphat 0,68 % và dinatri hydrophosphat 0,102 %*.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng pha động A.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh là *end-capped octadecylsilyl silica gel* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
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 như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	75	25
10 - 20	75 → 0	25 → 100
20 - 55	0	100
55 - 70	75	25

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, các dung dịch đối chiếu.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), thời gian lưu tương đối so với benzylpenicilin của benzathin khoảng 0,3 đến 0,4 và của tạp chất C (acid benzylpeniciloic benzathid) khoảng 2,4. Điều chỉnh tỷ lệ methanol trong pha động nếu cần thiết.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Diện tích của pic tương ứng với tạp chất C không được lớn hơn hai lần tổng diện tích hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).
Bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn tổng diện tích hai pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần tổng diện tích hai pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Nước
Từ 5,0 % đến 8,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,300 g chế phẩm.

Thử vô khuẩn
Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không tiến hành tiệt khuẩn nữa thì phải đạt phép thử về độ vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Nội độc tố vi khuẩn
Lắc 20 mg chế phẩm với 20 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (TT)* đã được pha loãng 1 thành 100, lắc kỹ và ly tâm. Lấy dịch trong tiến hành thử (Phụ lục 13.2, phương pháp E).
Nội độc tố vi khuẩn phải ít hơn 0,13 EU/ml. Nếu chế phẩm dự định dùng để pha thuốc tiêm mà không tiến hành các biện pháp loại nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu này.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và cột sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Pha động: Hỗn hợp *dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước* (10 : 35 : 55).
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 dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1).
Dựa vào diện tích pic đáp ứng, tính toán hàm lượng của benzathin và benzathin benzylpenicilin. Hàm lượng benzathin benzylpenicilin bằng hàm lượng của benzylpenicilin nhân với hệ số 1,36.

Bảo quản
Trong đồ bao gói kín.
Nếu là nguyên liệu vô khuẩn: Trong đồ bao gói kín, vô khuẩn và tránh sự xâm nhập của vi khuẩn.

Nhãn
Phải quy định rõ thời hạn sử dụng và điều kiện bảo quản.
Ghi rõ tên và hàm lượng của tác nhân phân tán hoặc tác nhân tạo hỗn dịch.
Ghi rõ nếu nguyên liệu vô khuẩn hoặc không có nội độc tố vi khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM BENZATHIN BENZYLPENICILIN
Benzathini benzylpenicillini ad injectionem

Là bột vô khuẩn của benzathin benzylpenicilin đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chế phẩm có thể chứa một lượng thích hợp chất đệm, chất tạo hỗn dịch và các tá dược khác.
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 benzathin benzylpenicilin,
$(C_{16}H_{18}N_2O_4S)_2.C_{16}H_{20}N_2$, phải từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột kết tinh trắng, hầu như không mùi.

Định tính
A. Cân khoảng 0,1 g chế phẩm, thêm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, lắc kỹ khoảng 2 min. Thêm 2 ml *ether (TT)*, lắc trong 1 min và để yên để tách lớp. Bay hơi 1 ml dịch chiết ether đến khô và hòa tan cắn thu được trong 2 ml *acid acetic băng (TT)*. Thêm 1 ml *dung dịch kali dicromat 5 % (TT)*, xuất hiện tủa vàng.
B. Cân khoảng 0,1 g chế phẩm, thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, lắc kỹ khoảng 2 min. Chiết 2 lần, mỗi lần với 3 ml *ether (TT)*. Tập hợp dịch chiết thu được, bay

hơi đến cắn. Hòa tan cắn thu được trong 1 ml *ethanol 50 % (TT)*. Thêm 5 ml *dung dịch bão hòa acid picric (TT)*, đun nóng ở 90 °C trong 5 min. Để nguội, xuất hiện các tinh thể. Kết tinh lại bằng *ethanol 25 %* có chứa một lượng nhỏ *acid picric (TT)*. Điểm chảy của tinh thể thu được ở khoảng 214 °C (Phụ lục 6.7).

C. Trong mục Định lượng, sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải cho các pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của các pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

Từ 5,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Đo pH của hỗn dịch sau khi pha như hướng dẫn ghi trên nhãn.

Nước

Từ 5,0 % đến 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)

Không được quá 0,13 EU trong 1 ml dung dịch được chuẩn bị như sau: Lắc 20 mg chế phẩm trong 20 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M đã được pha loãng 100 lần*. Lắc mạnh và li tâm. Sử dụng dịch trong.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu ngay trước khi sử dụng. Chú ý tránh làm nóng trong quá trình chuẩn bị mẫu.

Dung dịch đệm phosphat pH 3,5: Hòa tan 34,0 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 1000 ml với *nước*. Điều chỉnh đến pH 3,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 1,02 g *dinatri hydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*.

Pha động A: Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước (10 : 30 : 60).

Pha động B: Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước (10 : 60 : 30).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 70 mg benzathin benzylpenicilin vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml *methanol (TT)* và lắc siêu âm khoảng 2 min để hòa tan. Pha loãng vừa đủ đến vạch với dung môi pha mẫu, lắc đều.

Dung dịch đối chiếu (1): Cân chính xác khoảng 70 mg benzathin benzylpenicilin chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml *methanol (TT)* và lắc siêu âm khoảng 2 min để hòa tan. Pha loãng vừa đủ đến vạch với dung môi pha mẫu, lắc đều.

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm)

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Chương trình pha động:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	75	25
10 - 20	75 → 0	25 → 100
20 - 55	0	100
55 - 70	75	25

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1). Thời gian lưu tương đối so với pic benzylpenicilin: 0,3 đến 0,4 đối với benzathin, 2,4 đối với acid benzylpeniciloic benzathid. Điều chỉnh tỉ lệ methanol trong pha động nếu cần. Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2).

Yêu cầu:

Diện tích của bất cứ pic tạp chất nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử tương ứng với pic acid benzylpeniciloic benzathid không được lớn hơn 2 lần tổng diện tích của 2 pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0%).

Diện tích của bất cứ pic tạp chất nào khác trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn tổng diện tích của 2 pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0%).

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện sắc ký, dung dịch đệm phosphat pH 3,5, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) như ở mục Tạp chất liên quan.

Pha động:Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước (10 : 35 : 55).

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1). Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic benzylpenicilin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Từ diện tích pic thu được của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), hàm lượng của benzylpenicilin trong benzathin benzylpenicilin chuẩn, tính hàm lượng benzylpenicilin trong chế phẩm.

Tính hàm lượng benzathin benzylpenicilin bằng cách nhân hàm lượng benzylpenicilin với 1,36.

1 mg benzathin benzylpenicilin tương ứng với 1330 đơn vị penicilin.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

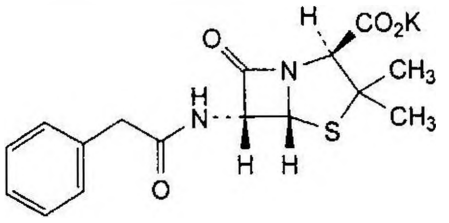
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

Hàm lượng thường dùng

300 000 IU; 600 000 IU; 1200 000 IU.

BENZYLPENICILIN KALI
Benzylpenicilinum kalicum



$C_{16}H_{17}KN_2O_4S$ P.t.l: 372,5

Benzylpenicilin kali là kali (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(phenylacetyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptan-2-carboxylat, được sản xuất bằng cách nuôi cấy chủng *Penicilium notatum* hoặc các chủng cùng họ hay điều chế bằng các phương pháp khác; phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Rất tan trong nước, thực tế không tan trong dầu béo và dầu parafin.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm 1: A, D.
Nhóm 2: 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 benzylpenicilin kali chuẩn.
B. Tiến hành sắc ký lớp mỏng theo định tính các penicilin (Phụ lục 8.2).
C. Chế phẩm phải cho phản ứng B trong phép thử phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin (Phụ lục 8.3).
D. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của kali (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).
Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng
Từ +270° đến +300°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Độ hấp thụ
Hòa tan 94,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được tại các bước sóng 325 nm, 280 nm và tại cực đại hấp thụ 264 nm, pha loãng dung dịch nếu cần thiết để đo độ hấp thụ tại bước sóng 264 nm.
Độ hấp thụ tại bước sóng 325 nm và 280 nm không được lớn hơn 0,10 và tại cực đại hấp thụ 264 nm phải từ 0,80 đến 0,88 tính theo dung dịch không pha loãng (1,88 g/l).
Kiểm tra độ phân giải của máy quang phổ (Phụ lục 4.1), tỷ lệ các độ hấp thụ ít nhất phải bằng 1,7.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.
Pha động A: *Dung dịch đệm pH 3,5 - methanol - nước* (10 : 30 : 60).
Pha động B: *Dung dịch đệm pH 3,5 - nước - methanol* (10 : 40 : 50).
Dung dịch đệm pH 3,5: *Dung dịch kali dihydrophosphat 6,8 % (TT)* được điều chỉnh đến pH 3,5 bằng dung dịch có chứa 500 g/l *dung dịch acid phosphoric 2 M (TT)*.
Dung dịch thử (1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg benzylpenicilin natri chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg benzylpenicilin natri chuẩn và 10,0 mg *acid phenylacetic (TT)* (tạp chất B) trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 4,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng *nước*.
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 225 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Tiến hành sắc ký đẳng dòng với thành phần pha động như thời điểm 0 của chương trình dung môi với dung dịch đối chiếu (2) và (3). Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi ở trên với dung dịch thử (2) và với mẫu trắng là *nước*.
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 - t_R	70	30
t_R - (t_R + 20)	70 → 0	30 → 100
(t_R + 20) - (t_R + 35)	0	100
(t_R + 35) - (t_R + 50)	70	30

t_R = Thời gian lưu của benzylpenicilin được xác định ở sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).
Nếu phải điều chỉnh các thành phần của pha động để đạt độ phân giải như yêu cầu thì việc điều chỉnh sẽ được áp dụng tại thời điểm 0 của chương trình dung môi và trong mục Định lượng.
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 B với pic của benzylpenicilin ít nhất là 6,0; điều chỉnh tỷ lệ pha động A : B nếu cần.

Giới hạn:
Tất cả các tạp chất: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (acid 6-aminopenicilanic).
Tạp chất B: Acid phenylacetic.
Tạp chất C: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(4-hydroxyphenyl)acetyl] amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1- azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic.
Tạp chất D: Acid (3*S*,7*R*,7a*R*)-5-benzyl-2,2-dimethyl-2,3,7,7a-tetrahydroimidazo[5,1-b]thiazol-3,7-dicarboxylic (acid penilic của benzylpenicilin).
Tạp chất E: Acid (4*S*)-2-[carboxy[(phenylacetyl)amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (các acid peniciloic của benzylpenicilin).
Tạp chất F: Acid (2*RS*,4*S*)-2-[[(phenylacetyl)amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (các acid peniloic của benzylpenicilin).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Nội độc tố vi khuẩn
Phải nhỏ hơn 0,16 EU/mg (Phụ lục 13.2; phương pháp đo màu tại điểm dừng). Nếu chế phẩm dùng để pha thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đạt yêu cầu này.

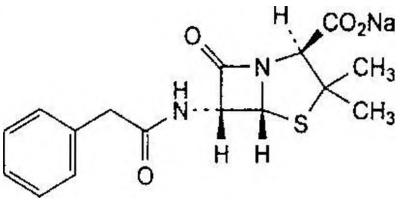
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Pha động: Dùng dòng với thành phần pha động A và B như thời điểm 0 của chương trình dung môi, có thể điều chỉnh nếu cần.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1).
Tính hàm lượng của $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của benzylpenicilin natri chuẩn.
Hàm lượng của $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$ bằng hàm lượng benzylpenicilin natri nhân với 1,045.

Bảo quản
Trong bao bì kín. Nếu chế phẩm là vô khuẩn, bảo quản trong bao bì kín và vô khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

BENZYLPENICILIN NATRI
Benzylpenicilinum natricum



$C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ P.t.l: 356,4

Benzylpenicilin natri là natri (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(phenylacetyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptan-2-carboxylat, được sản xuất bằng cách nuôi cấy chủng *Penicilium notatum* hoặc các chủng cùng họ hoặc bằng các phương pháp khác, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Rất tan trong nước, thực tế không tan trong dầu béo và dầu parafin.

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 benzylpenicilin natri chuẩn.
B. Tiến hành sắc ký lớp mỏng theo định tính các penicilin (Phụ lục 8.2).
C. Chế phẩm phải cho phản ứng B trong phép thử phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin (Phụ lục 8.3).
D. Chế phẩm phải cho phản ứng của natri (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).
Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng
Từ +285° đến +310°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Độ hấp thụ
Hòa tan 90,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được tại các bước sóng 325 nm, 280 nm và tại cực đại hấp thụ 264 nm, pha loãng dung dịch nếu cần thiết để đo độ hấp thụ tại 264 nm.
Độ hấp thụ tại bước sóng 325 nm và 280 nm không được lớn hơn 0,10 và tại cực đại hấp thụ 264 nm phải từ 0,80 đến 0,88 tính theo dung dịch không pha loãng (1,80 g/l).
Kiểm tra độ phân giải của máy quang phổ (Phụ lục 4.1), tỷ lệ các độ hấp thụ ít nhất phải bằng 1,7.

Tạp chất liên quan

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

Pha động A: *Dung dịch đệm pH 3,5 - methanol - nước* (10 : 30 : 60).

Pha động B: *Dung dịch đệm pH 3,5 - nước - methanol* (10 : 40 : 50).

Dung dịch đệm pH 3,5: Dung dịch *kali dihydrophosphat* 6,8 % được điều chỉnh đến pH 3,5 bằng dung dịch có chứa 500 g/l *dung dịch acid phosphoric 2 M (TT)*.

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

Dung dịch thử (2): Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg benzylpenicilin natri chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg benzylpenicilin natri chuẩn và 10,0 mg *acid phenylacetic (TT)* (tạp chất B) trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 4,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng *nước*.

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 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Tiến hành sắc ký đẳng dòng với thành phần pha động như thời điểm 0 của chương trình dung môi với dung dịch đối chiếu (2) và (3). Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi ở trên với dung dịch thử (2) và với mẫu trắng là *nước*.

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 - t_R	70	30
t_R - (t_R + 20)	70 → 0	30 → 100
(t_R + 20) - (t_R + 35)	0	100
(t_R + 35) - (t_R + 50)	70	30

t_R = Thời gian lưu của benzylpenicilin được xác định ở sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Nếu phải điều chỉnh các thành phần của pha động để đạt độ phân giải như yêu cầu thì việc điều chỉnh sẽ được áp dụng tại thời điểm 0 của chương trình dung môi và trong mục Định lượng.

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 B với pic của benzylpenicilin ít nhất là 6,0; điều chỉnh tỷ lệ A : B trong pha động nếu cần.

Giới hạn:

Tất cả các tạp chất: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (acid 6-amino-penicilanic).

Tạp chất B: Acid phenylacetic.

Tạp chất C: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(4-hydroxyphenyl)acetyl] amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1- azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic.

Tạp chất D: Acid (3*S*,7*R*,7a*R*)-5-benzyl-2,2-dimethyl-2,3,7,7a-tetrahydroimidazo[5,1-b]thiazol-3,7-dicarboxylic (acid penilic của benzylpenicilin).

Tạp chất E: Acid (4*S*)-2-[carboxy[(phenylacetyl)amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (các acid peniciloic của benzylpenicilin).

Tạp chất F: Acid (2*RS*,4*S*)-2-{[(phenylacetyl)amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (các acid peniloic của benzylpenicilin).

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,5 % (kl/kl) (Phụ lục 10.17).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Nội độc tố vi khuẩn

Phải nhỏ hơn 0,16 EU/mg (Phụ lục 13.2; phương pháp đo màu tại điểm dừng). Nếu chế phẩm dùng để pha thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đạt yêu cầu này.

Định lượng

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

Pha động: Đẳng dòng với thành phần pha động A và B như thời điểm 0 của chương trình dung môi, có thể điều chỉnh nếu cần.

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

Tính hàm lượng của $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ trong benzylpenicilin natri chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín. Nếu chế phẩm là vô khuẩn, bảo quản trong bao bì kín và vô khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM BENZYLPENICILIN
Benzylpenicillini pro injectione

Bột pha tiêm benzylpenicilin là bột kết tinh vô khuẩn của benzylpenicilin kali hoặc benzylpenicilin natri đóng trong ống thủy tinh hàn kín hoặc lọ thủy tinh nút kín. Chi pha với "Nước vô khuẩn để tiêm" ngay trước khi dùng.
Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng benzylpenicilin kali, $C_{16}H_{17}N_2KO_4S$, hoặc **benzylpenicilin natri,** $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$, phải từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột kết tinh trắng, vị hơi đắng, hơi có mùi đặc biệt.

Định tính
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải tương ứng với phổ hồng ngoại của benzylpenicilin kali chuẩn hoặc benzylpenicilin natri chuẩn.
B. Chế phẩm có phản ứng đặc trưng của ion kali hoặc natri (Phụ lục 8.1) và phản ứng của benzylpenicilin (Phụ lục 8.2).

Giới hạn acid - kiềm
Dung dịch 10 % chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* có pH từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Độ trong và màu sắc dung dịch
Thêm *nước* vào 5 lọ hoặc ống tiêm (tùy theo cách đóng gói) để tạo dung dịch chứa 60 mg/ml (theo lượng ghi trên nhãn), dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
Dùng 1 g chế phẩm, sấy ở 100 °C đến khối lượng không đổi.

Chất gây sốt
Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu về thử chất gây sốt (Phụ lục 13.4).
Tiêm 1 ml dung dịch có chứa 1,5 mg chế phẩm pha trong *nước để pha thuốc tiêm* cho 1 kg thỏ thí nghiệm.

Thử vô khuẩn
Chế phẩm phải vô khuẩn (Phụ lục 13.7).
Dùng 120 mg chế phẩm, làm mất hoạt tính bằng penicilinase rồi thử theo phương pháp màng lọc.

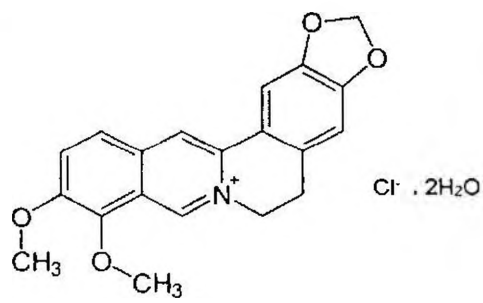
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Hỗn hợp 10 thể tích *dung dịch kali dihydrophosphat 6,8 %* đã được điều chỉnh tới pH 3,5 với *dung dịch acid phosphoric 50 % (TT)*, 30 thể tích *methanol (TT)* và 60 thể tích *nước*.
Pha động B: Hỗn hợp 10 thể tích *dung dịch kali dihydrophosphat 6,8 %* đã được điều chỉnh tới pH 3,5 với *dung dịch acid phosphoric 50 % (TT)*, 50 thể tích *methanol (TT)* và 40 thể tích *nước*.
Pha động: Hỗn hợp pha động A và pha động B (70 : 30).
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa benzylpenicilin natri chuẩn hoặc benzylpenicilin kali chuẩn, nồng độ 0,10 % trong *nước*.
Dung dịch phân giải: Chứa benzylpenicilin natri chuẩn (hoặc benzylpenicilin kali chuẩn) 0,020 % và acid phenylacetic chuẩn 0,020 % trong *nước*.
Dung dịch thử: Cân nhanh thuốc trong từng đơn vị chế phẩm của 10 đơn vị chế phẩm (lọ), trộn đều. Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng khoảng 80 mg benzylpenicilin pha trong 20,0 ml *nước*, lọc. Pha loãng 1 thể tích dịch lọc với *nước* thành 4 thể tích.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) chứa pha tĩnh C (5 µm) (Hypersil ODS là thích hợp).
Detector hấp thụ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch phân giải, độ phân giải giữa 2 pic chính thu được phải không nhỏ hơn 6,0. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ của pha động A và pha động B để đạt yêu cầu trên.
Tiêm riêng biệt dung dịch thử và dung dịch chuẩn.
Tính toán hàm lượng benzylpenicilin trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic chính thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng muối benzylpenicilin để pha dung dịch chuẩn.
Hoạt lực lý thuyết của 1 mg benzylpenicilin natri là 1670 đơn vị.
Hoạt lực lý thuyết của 1 mg benzylpenicilin kali là 1600 đơn vị.

Bảo quản
Để ở nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
0,125 g; 0,312 g; 0,625 g hoặc 200 000 đơn vị; 500 000 đơn vị và 1 000 000 đơn vị.

BERBERIN CLORID
Berberini chloridum



$C_{20}H_{18}NO_4Cl.2H_2O$ P.t.l: 407,9

Berberin clorid là 9,10-dimethoxy-5,6-dihydro[1,3]dioxolo [4,5-*g*]isoquino[3,2-*a*]isoquinolin-7-ium clorid dihydrat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{20}H_{18}NO_4Cl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Tinh thể hay bột kết tinh màu vàng, không mùi, có vị rất đắng. Tan trong nước nóng, khó tan trong ethanol và nước, rất khó tan trong cloroform, không tan trong ether.

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 berberin clorid chuẩn.

B. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 20 ml *nước* bằng cách đun nóng. Thêm 0,5 ml *acid nitric đậm đặc (TT)*, làm lạnh, để yên 10 min, lọc. Lấy 3 ml dịch lọc và thêm 1 ml *dung dịch bạc nitrat 2 % (TT)*, sẽ xuất hiện tủa trắng. Tủa này không tan trong *acid nitric loãng (TT)*, nhưng tan được trong *dung dịch amoniac (TT)* quá thừa.

C. Hòa tan 5 mg chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT)*. Lắc đều, thêm một ít bột *cloramin B (TT)* sẽ có màu đỏ anh đào.

Giới hạn acid

Lắc 0,10 g chế phẩm với 30 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, lọc. Thêm vào dịch lọc 2 giọt *dung dịch phenolphtalein (TT)* và 0,10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*, màu vàng phải chuyển sang vàng cam rồi đến màu đỏ.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Hòa tan chính xác 0,010 g chế phẩm trong 100,0 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu: Hút chính xác 4 ml dung dịch thử pha loãng với pha động thành 100,0 ml.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic berberin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu bằng khoảng 10 % thang đo.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của berberin.

Yêu cầu: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tổng diện tích các pic phụ không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Sulfat

Không được quá 0,048 %.

Dung dịch thử: Lắc 1,0 g chế phẩm với 48 ml *nước* và 2 ml *dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT)* trong 1 min, lọc. Bỏ 5 ml dịch lọc đầu, lấy 25 ml dịch lọc tiếp theo và thêm *nước* đến 50 ml trong ống Nessler.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 0,50 ml *dung dịch acid sulfuric 0,01 N (TT)*, thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT)*, thêm 5 giọt đến 10 giọt *dung dịch xanh bromophenol 0,1 % trong ethanol 50 %* và thêm *nước* đến 50 ml trong ống Nessler.

Cho vào mỗi ống 2 ml *dung dịch bari clorid 0,5 M (TT)*, lắc kỹ, để yên 10 min. So sánh độ đục tạo thành trong ống thử và ống đối chiếu, dung dịch thử không được đục hơn dung dịch đối chiếu.

Kim loại nặng

Không được quá 30 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

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

Nước

Từ 8 % đến 12 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,1 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,10 % (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: Hòa tan 3,4 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 1,7 g *natri laurylsulfat (TT)* trong hỗn hợp *nước - acetonitril* (1 : 1) và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 0,010 g chế phẩm, hòa tan trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 0,010 g berberin clorid chuẩn, hòa tan trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 1 mg berberin clorid chuẩn và 1 mg palmatin clorid chuẩn trong 10 ml pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 345 nm.

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Tốc độ dòng: Điều chỉnh tốc độ dòng sao cho thời gian lưu của berberin khoảng 10 min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, thứ tự rửa giải lần lượt là pic palmatin và pic berberin, độ phân giải giữa hai pic không nhỏ hơn 1,5. Tiêm riêng biệt 5 lần dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic berberin không lớn hơn 1,5 %. Tiến hành sắc ký các dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng berberin clorid, $C_{20}H_{18}NO_4Cl$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{20}H_{18}NO_4Cl$ trong berberin clorid chuẩn.

Bảo quản
Đóng gói kín, để chỗ thoáng mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng khuẩn.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN BERBERIN CLORID
Tabellae Berberini chloridi

Là viên nén hay viên bao phim chứa berberin clorid.
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 berberin clorid, $C_{20}H_{18}ClNO_4.2H_2O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg berberin clorid, thêm 10 ml *nước*, đun nóng nhẹ, lắc kỹ, lọc. Lấy 5 ml dịch lọc, thêm 2 giọt *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, xuất hiện màu đỏ cam. Để nguội, thêm 4 giọt *aceton (TT)*, dung dịch vẩn đục ngay lập tức, để yên, xuất hiện tủa vàng. Gạn lớp dịch trong ở trên, thêm từng giọt *aceton (TT)* cho tới khi alcaloid kết tủa hoàn toàn, lọc. Dịch lọc cho phản ứng A của ion clorid (Phụ lục 8.1).
Lấy 0,5 ml dịch lọc, thêm 2 ml *dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT)*, lắc đều. Thêm một ít *cloramin B (TT)*, xuất hiện màu đỏ anh đào.
B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic berberin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 1000 ml *nước*.
Tốc độ quay: 120 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc bằng *nước* nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 263 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *nước*. Tính hàm lượng berberin clorid ($C_{20}H_{18}ClNO_4.2H_2O$) hòa tan từ mỗi viên theo A (1 %, 1 cm), lấy 724 là giá trị A (1 %, 1 cm) của berberin clorid ở bước sóng 263 nm.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng berberin clorid, $C_{20}H_{18}ClNO_4.2H_2O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

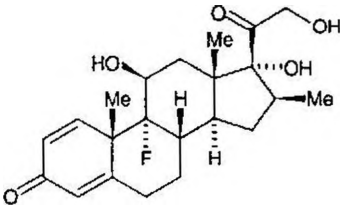
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 3,4 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 1,7 g *natri laurylsulfat (TT)* trong hỗn hợp *nước - acetonitril* (1 : 1) và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với khoảng 10 mg berberin clorid, thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm trong 15 min, để nguội, thêm pha động vừa đủ 100,0 ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 0,010 g berberin clorid chuẩn, hòa tan trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 1 mg berberin clorid chuẩn và 1 mg palmatin clorid chuẩn trong 10 ml pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột thép không gỉ (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 345 nm.
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Tốc độ dòng: Điều chỉnh tốc độ dòng sao cho thời gian lưu của berberin khoảng 10 min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, thứ tự rửa giải lần lượt là pic palmatin và pic berberin, độ phân giải giữa hai pic không nhỏ hơn 1,5.
Tiêm riêng biệt 5 lần dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic berberin không lớn hơn 1,5 %.
Tiến hành sắc ký các dung dịch thử và dung dịch chuẩn.
Tính hàm lượng berberin clorid, $C_{20}H_{18}NO_4Cl.2H_2O$, trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{20}H_{18}NO_4Cl.2H_2O$ trong berberin clorid chuẩn.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng khuẩn.

Hàm lượng thường dùng
10 mg; 50 mg; 100 mg.

BETAMETHASON
Betamethasonium



$C_{22}H_{29}FO_5$ P.t.l: 392,5

Betamethason là 9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{22}H_{29}FO_5$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hay gần như trắng.
Thực tế không tan trong nước, ít tan trong ethanol, rất ít tan trong methylen clorid.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, C.
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 betamethason chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau, thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và betamethason chuẩn trong một lượng tối thiểu *methylen clorid (TT)*, bốc hơi đến khô trên nồi cách thủy. Ghi phổ mới của các cắn thu được.
B. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong *ethanol (TT* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lấy 2,0 ml dung dịch cho vào ống nghiệm có nút mài, thêm 10,0 ml *dung dịch phenylhydrazin trong acid sulfuric (TT)*, trộn đều và đun trong cách thủy ở 60 °C trong 20 min. Làm nguội ngay. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo ở bước sóng 419 nm không được lớn hơn 0,10.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Butanol đã bão hòa với nước - toluen - ether (5 : 10 : 85).
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 9) và pha loãng thành 10 ml với cùng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg betamethason chuẩn trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 9) và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg dexamethason chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 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 15 cm. Để bản 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).
Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)*. Sấy bản mỏng ở 120 °C trong 10 min hoặc tới khi các vết xuất hiện. Để nguội. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính thu được trong sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc trong ánh sáng ban ngày, huỳnh quang trong đèn tử ngoại ở bước sóng 365 nm và kích thước với vết chính trong 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, tuy nhiên có thể chưa tách hoàn toàn.
D. Trộn khoảng 5 mg chế phẩm với 45 mg *magnesi oxyd nặng (TT)* và nung trong chén nung đến khi cắn hầu như trắng hoàn toàn (thường ít hơn 5 min). Để nguội, thêm 1 ml *nước*, 0,05 ml *dung dịch phenolphtalein* (TT_1) và khoảng 1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* để làm cho dung dịch mất màu. Lọc. Thêm 1,0 ml dịch lọc vào một hỗn hợp mới pha gồm 0,1 ml *dung dịch alizarin S (TT)* và 0,1 ml *dung dịch zirconyl nitrat (TT)*. Trộn đều, để yên 5 min và so sánh màu của dung dịch thu được với màu của mẫu trắng được chuẩn bị trong cùng điều kiện. Dung dịch thử có màu vàng và dung dịch mẫu trắng có màu đỏ.
E. Thêm khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml *acid sulfuric (TT)* và lắc cho tan. Trong vòng 5 min, màu nâu đỏ xuất hiện. Thêm dung dịch trên vào 10 ml *nước* và trộn đều. Màu biến mất và dung dịch vẫn trong.

Góc quay cực riêng
Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Góc quay cực riêng phải từ +118° đến +126°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Trong một bình định mức dung tích 1000 ml trộn 250 ml *acetonitril (TT)* với 700 ml *nước* và để cân bằng, điều chỉnh thể tích đến 1000 ml bằng *nước* và lại trộn đều.
Pha động B: Acetonitril (TT).
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong một hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril (TT)* và *methanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg betamethason chuẩn và 2 mg methylprednisolon chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với cùng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động A.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 45 °C.
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 2,5 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)	Ghi chú
0	100	0	Đẳng dòng
15	100	0	Bắt đầu gradient
40	0	100	Kết thúc chương trình sắc ký, quay về 100 % pha động A
41	100	0	Bắt đầu cân bằng cột với pha động A
46 = 0	100	0	Kết thúc cân bằng cột, bắt đầu chương trình sắc ký với mẫu tiếp theo

Cân bằng cột với pha động B trong thời gian ít nhất là 30 min và sau đó với pha động A trong 5 min. Đối với các lần sắc ký tiếp theo, dùng các điều kiện đã mô tả từ 40 min đến 46 min.
Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống để chiều cao của pic chính trong sắc ký đồ thu được với dung dịch đối chiếu (2) ít nhất bằng 50 % thang đo.
Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1), thời gian lưu của methylprednisolon khoảng 11,5 min và betamethason khoảng 12,5 min. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic tương ứng với methylprednisolon và betamethason không nhỏ hơn 1,5; nếu cần điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động A.
Tiêm riêng biệt mẫu trắng là hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril (TT)* và *methanol (TT)*, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2).
Giới hạn: Trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử:
Diện tích của bất kỳ pic phụ nào, ngoài pic chính không được lớn hơn diện tích pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %) và chỉ được phép có 1 pic có diện tích lớn hơn một nửa diện tích pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).
Tổng diện tích các pic, ngoài pic chính không được lớn hơn hai lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).
Bỏ qua pic tương ứng với mẫu trắng và pic nào có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g, 100 °C đến 105 °C).

Định lượng
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với *ethanol 96 % (TT)*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 238,5 nm. Tính hàm lượng $C_{22}H_{29}FO_5$, lấy giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 238,5 nm là 395.

Bảo quản
Trong lọ nút kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Corticosteroid.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN BETAMETHASON
Tabellae Betamethasoni

Là viên nén chứa betamethason.
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 betamethason, $C_{22}H_{29}FO_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn tương đương khoảng 25 mg betamethason với 150 ml *dicloromethan (TT)* trong 30 min, lọc, rửa dịch lọc bằng 20 ml *nước*, cho dịch lọc qua phễu chứa *natri sulfat khan (TT)*. Bốc hơi dịch lọc đến khô và sấy khô cắn thu được ở 105 °C trong 2 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại của cắn (Phụ lục 4.2) phải tương ứng với phổ hấp thụ hồng ngoại của betamethason chuẩn.
B. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1) phải có một pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic betamethason trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3), tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Pha động, điều kiện sắc ký và cách tiến hành thực hiện như mô tả ở phần Định lượng.
Dung dịch chuẩn: Là dung dịch có chứa betamethason chuẩn 0,0025 % và hydrocortison 0,002 % (chất chuẩn nội) pha trong *methanol 50 % (TT)*.
Dung dịch thử: Nghiền một viên chế phẩm, thêm 20,0 ml dung dịch hydrocortison 0,002 % pha trong *methanol 50 % (TT)*, lắc kỹ trong 10 min, lọc.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Pha động: *Nước - methanol* (53 : 47).
Dung dịch chuẩn: Là dung dịch có chứa betamethason chuẩn 0,0125 % và hydrocortison 0,010 % (chất chuẩn nội) pha trong *methanol 50 % (TT)*.
Dung dịch chuẩn nội: Hydrocortison 0,010 % pha trong *methanol 50 % (TT)*.
Dung dịch thử (1): Cân 20 viên xác định khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 2,5 mg betamethason, lắc kỹ trong 10 min với *methanol 50 % (TT)* rồi thêm *methanol 50 % (TT)* vừa đủ 20 ml, lọc.
Dung dịch thử (2): Làm như dung dịch thử (1) nhưng thay dung môi *methanol 50 % (TT)* bằng *dung dịch chuẩn nội*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (20 cm × 5 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 - 10 µm) (Spherisorb ODS 1 là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 238 nm.
Tốc độ dòng: 1,4 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 betamethason, $C_{22}H_{29}FO_5$, trong viên dựa vào tỷ số các đáp ứng (diện tích hoặc chiều cao) của các pic betamethason và hydrocortison thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử (2) và hàm lượng $C_{22}H_{29}FO_5$ trong betamethason chuẩn.

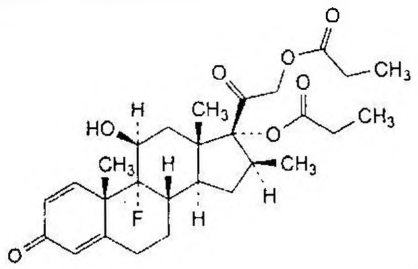
Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc
Corticosteroid.

Hàm lượng thường dùng
0,5 mg và 0,6 mg.

BETAMETHASON DIPROPIONAT

Betamethasoni dipropionas



$C_{28}H_{37}FO_7$ P.t.l: 504,6

Betamethason dipropionat là 9-fluoro-11β-hydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17,21-diyl dipropionat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{28}H_{37}FO_7$, 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 aceton và trong methylen clorid, 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, E.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của betamethason dipropionat chuẩn.
B. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lấy 2,0 ml dung dịch này cho vào một ống thủy tinh có nút mài, thêm 10,0 ml *dung dịch phenylhydrazin - acid sulfuric (TT)*. Trộn đều và đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 20 min. Làm nguội ngay. Độ hấp thụ của dung dịch thu được đo ở bước sóng 419 nm (Phụ lục 4.1) không được lớn hơn 0,10.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel F_{254}.
Dung môi khai triển: Trộn hỗn hợp gồm 1,2 thể tích *nước* và 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)* bằng cách đun nóng nhẹ và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Pha loãng 2 ml dung dịch A thành 10 ml bằng *methylen clorid (TT)*.
Dung dịch thử (2): Lấy 2 ml dung dịch A cho vào một ống nghiệm dung tích 15 ml có nút mài hoặc có nắp đậy bằng polytetrafluoroethylen. Thêm 10 ml *dung dịch bão hòa kali hydrocarbonat trong methanol (TT)*, sục ngay khí nitơ qua dung dịch trong 5 min. Đậy ống. Đun nóng trong cách thủy ở 45 °C trong 2 h, tránh ánh sáng. Để nguội.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg betamethason dipropionat chuẩn trong *methanol (TT)* bằng cách đun nóng nhẹ và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi (dung dịch B). Pha loãng 2 ml dung dịch B thành 10 ml bằng *methylen clorid (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Lấy 2 ml dung dịch B cho vào một ống nghiệm dung tích 15 ml có nút mài hoặc có nắp đậy bằng polytetrafluoroethylen. Thêm 10 ml *dung dịch bão hòa kali hydrocarbonat trong methanol (TT)* và cho sục ngay khí nitrogen qua dung dịch trong 5 min. Đậy ống nghiệm. Đun nóng trong cách thủy ở 45 °C, tránh ánh sáng, trong 2 h. Để nguội.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng mỗi dung dịch 5 µl. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của mỗi dung dịch thử phải có vị trí và kích thước tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu tương ứng.
Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)*. Sấy ở 120 °C trong 10 min hoặc cho đến khi xuất hiện các vết. Để nguội. Kiểm tra sắc ký đồ dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của mỗi dung dịch thử có vị trí, màu sắc (khi quan sát dưới ánh sáng ban ngày) hoặc có huỳnh quang (dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm) và kích thước giống với vết chính 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 hẳn giá trị R_f của các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).
D. Lấy 2 mg chế phẩm cho vào 2 ml *acid sulfuric (TT)*, lắc cho tan. Trong vòng 5 min, xuất hiện màu nâu đỏ. Đổ dung dịch này vào 10 ml *nước* và trộn đều. Màu biến mất, dung dịch trong.
E. Trộn 5 mg chế phẩm với 45 mg *magnesi oxyd nặng (TT)* và nung trong chén cho đến khi tạo cặn gần như trắng (thường dưới 5 min). Để nguội, thêm 1 ml *nước*; 0,05 ml *dung dịch phenolphtalein (TT_1)* và khoảng 1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* để làm cho dung dịch mất màu. Lọc. Lấy 1,0 ml dịch lọc cho vào một hỗn hợp vừa mới pha gồm 0,1 ml *dung dịch alizarin S (TT)* và 0,1 ml *dung dịch zirconyl nitrat (TT)*. Trộn đều, để yên trong 5 min. So sánh màu của dung dịch thu được với màu của mẫu trắng được tiến hành trong cùng điều kiện. Dung dịch thử có màu vàng, mẫu trắng có màu đỏ.

Góc quay cực riêng
Từ +84° đến +88°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *ethanol (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).

Pha động: Trộn cẩn thận 35 ml *nước* với 56 ml *acetonitril (TT)*. Để yên cho hỗn hợp cân bằng. Thêm *nước* đủ 100 ml và trộn đều.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 60,0 mg chế phẩm trong pha động 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 pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg betamethason dipropionat chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất B, C, D, E và G) trong pha động 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 pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 60 mg betamethason dipropionat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg betamethason dipropionat chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất H) trong pha động và pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 2,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (2,5 µm).

Nhiệt độ cột: 20 °C ± 2 °C.

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

Tốc độ dòng: 0,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của betamethason dipropionat.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo betamethason dipropionat chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của các tạp chất B, C, D, E và G. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo betamethason dipropionat chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất H.

Thời gian lưu tương đối so với betamethason dipropionat (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất D khoảng 0,7; tạp chất E khoảng 1,2; tạp chất H khoảng 1,7; tạp chất G khoảng 2,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 4,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất E so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất E và pic betamethason dipropionat.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất G là 1,3; tạp chất H là 1,4.

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C 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 và H: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chuẩn, nếu cần, không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

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

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 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: 9-Fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (betamethason).

Tạp chất B: 9-Fluoro-11β,21-dihydroxy-16β-methyl-3,20-dioxo-pregna-1,4-dien-17-yl propanoat (betamethason 17-propionat).

Tạp chất C: 9-Fluoro-11β,17-dihydroxy-16β-methyl-3,20-dioxo-pregna-1,4-dien-21-yl propanoat (betamethason 21-propionat).

Tạp chất D: 21-(Acetyloxy)-9-fluoro-11β-hydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl propanoat (betamethason 21-acetat 17-propionat).

Tạp chất E: 9-Cloro-11β-hydroxy-16β-methyl-3,20 dioxopregna-1,4-dien-17,21-diyl dipropanoat (beclometason dipropionat).

Tạp chất F: 9,11β-Epoxy-16β-methyl-3,20-dioxo-9β-pregna-1,4-dien-17,21-diyl dipropanoat (9β,11β-epoxybetamethason dipropionat).

Tạp chất G: 9-Fluoro-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-11β,17,21-triyl tripropanoat (betamethason tripropionat).

Tạp chất H: 6α-Bromo-9-fluoro-11β-hydroxy-16β-methyl- 3,20-dioxopregna-1,4-dien-17,21-diyl dipropanoat (6α-bromo-betamethason dipropionat).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

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 (3).

Tính hàm lượng của $C_{28}H_{37}FO_7$ 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 $C_{28}H_{37}FO_7$ trong betamethason dipropionat chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

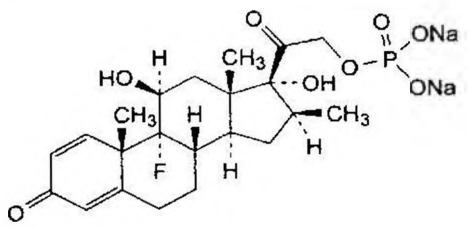
Corticosteroid.

Chế phẩm

Viên nén, kem thuốc.

BETAMETHASON NATRI PHOSPHAT

Betamethasoni natrii phosphas



$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ P.t.l.: 516,4

Betamethason natri phosphat là 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl dinatri phosphat, phải chứa từ 96,0 % đến 103,0 % $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột trắng hay gần như trắng, rất hút ẩm.

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

Định tính

Có thể chọn một trong 2 nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, C

Nhóm II: A, C, D, E, F.

A. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 5 ml *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với *ethanol (TT)*. Lấy 2,0 ml dung dịch này cho vào ống nghiệm có nút mài, thêm 10,0 ml *dung dịch phenylhydrazin trong acid sulfuric (TT)*, trộn đều và đun trong cách thủy ở 60 °C trong 20 min. Làm nguội ngay. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo ở bước sóng cực đại 450 nm không được lớn hơn 0,10.

B. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của betamethason natri phosphat chuẩn. Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau, thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và betamethason natri phosphat chuẩn trong một lượng tối thiểu *ethanol 96 % (TT)*, bốc hơi đến khô trên nồi cách thủy. Ghi phổ hấp thụ hồng ngoại của các cắn thu được.

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254}.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - butanol (20 : 20 : 60).

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 betamethason natri phosphat chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg prednisolon natri phosphat chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5 ml dung dịch này thành 10 ml với dung dịch đối chiếu (1).

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 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương tự về vị trí và kích thước so với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1). Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)*. Sấy bản mỏng ở 120 °C trong 10 min hoặc tới khi các vết xuất hiện. Để nguội. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang trong đèn tử ngoại ở bước sóng 365 nm và kích thước so với vết chính trên sắc ký đồ thu được 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, tuy nhiên có thể chưa tách hoàn toàn.

D. Cho khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml *acid sulfuric (TT)* và lắc cho tan. Trong vòng 5 min, màu nâu đỏ đậm xuất hiện. Thêm dung dịch trên vào 10 ml *nước* và trộn đều. Màu biến mất và dung dịch vẫn trong.

E. Trộn khoảng 5 mg chế phẩm với 45 mg *magnesi oxyd nặng (TT)* và nung trong chén nung đến khi cắn hầu như trắng hoàn toàn (thường ít hơn 5 min). Để nguội, thêm 1 ml *nước*, 0,05 ml *dung dịch phenolphtalein (TT_1)* và khoảng 1 ml *acid hydrocloric loãng (TT)* để làm cho dung dịch mất màu. Lọc. Thêm 1,0 ml dịch lọc vào một hỗn hợp mới pha gồm 0,1 ml *dung dịch alizarin S (TT)* và 0,1 ml *dung dịch zirconyl nitrat (TT)*. Trộn đều, để yên 5 min và so sánh màu của dung dịch thu được với màu của mẫu trắng được chuẩn bị trong cùng điều kiện. Dung dịch thử có màu vàng và dung dịch mẫu trắng có màu đỏ.

F. Thêm 2 ml *acid sulfuric (TT)* vào khoảng 40 mg chế phẩm và đun nóng cẩn thận cho đến khi xuất hiện khói trắng. Thêm từng giọt *acid nitric (TT)*, tiếp tục đun nóng cho đến khi dung dịch gần như không màu và làm nguội. Thêm 2 ml *nước*, đun cho đến khi khói trắng xuất hiện lần nữa, để nguội, thêm 10 ml *nước* và trung hòa bằng *dung dịch amoniac loãng (TT)*, dùng giấy quỳ đỏ làm chỉ thị. Dung dịch thu được phải cho phản ứng của ion natri và phản ứng A của phosphat (Phụ lục 8.1).

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 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu N_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 7,5 đến 9,0 (Phụ lục 6.2).

Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 5 ml với *nước không có carbon dioxyd (TT)*.

Góc quay cực riêng

Từ +98° đến +104°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *nước* 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: Cân 1,360 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 0,600 g *hexylamin (TT)* vào một bình nón 250 ml, trộn đều và để yên trong 10 min, sau đó hòa tan trong 185 ml *nước*. Thêm 65 ml *acetonitril (TT)*, trộn đều và lọc qua màng lọc 0,45 µm.
Dung dịch thử: Hòa tan 62,5 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg betamethason natri phosphat chuẩn và 25 mg dexamethason natri phosphat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 25,0 ml với pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml với pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột thép không gỉ (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 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Cân bằng cột với pha động trong thời gian khoảng 45 min. Tiến hành sắc ký với khoảng thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của betamethason natri phosphat.
Với điều kiện sắc ký như trên, thời gian lưu của betamethason natri phosphat khoảng 14 min; thời gian lưu của dexamethason natri phosphat khoảng 15,5 min.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của betamethason natri phosphat và pic của dexamethason natri phosphat ít nhất là 2,0. Nếu cần, có thể tăng nồng độ acetonitril hoặc tăng nồng độ nước trong pha động.
Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (2 %) và không có quá 1 pic như vậy có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (1 %). Tổng diện tích của tất cả các pic phụ ngoài pic chính không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (3 %). Bỏ qua tất cả các pic có diện tích bé hơn 0,025 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Phosphat vô cơ
Không được quá 1 %.
Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Lấy 10 ml dung dịch này, thêm 5 ml *thuốc thử molybdovanadic (TT)*, trộn đều và để yên trong 5 min. Dung dịch thu được nếu có bất kỳ màu vàng nào xuất hiện thì không được đậm màu hơn dung dịch chuẩn được chuẩn bị đồng thời và tương tự như dung dịch thử. Dùng 10 ml *dung dịch phosphat mẫu 5 phần triệu PO_4 (TT)* để chuẩn bị dung dịch chuẩn.

Nước
Không được quá 8,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,200 g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 250,0 ml với *nước*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng cực đại 241 nm. Tính hàm lượng $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, lấy giá trị A (1%, 1 cm) ở bước sóng 241 nm là 297.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Glucocorticoid.

Chế phẩm
Viên nén, thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt.

THUỐC NHỎ MẮT BETAMETHASON
Collyrium Betamethasoni

Thuốc nhỏ mắt betamethason là dung dịch vô khuẩn của betamethason natri phosphat 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 betamethason natri phosphat,
$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong suốt, không màu.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Butan-1-ol - anhydrid acetic - nước (60 : 20 : 20), chuẩn bị ngay trước khi dùng.
Dung dịch thử: Pha loãng (nếu cần) một thể tích chế phẩm với *nước* để được dung dịch có chứa betamethason natri phosphat 0,1 %.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch betamethason natri phosphat chuẩn 0,1 % trong *nước*.
Dung dịch đối chiếu (2): Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).
Dung dịch đối chiếu (3): Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch prednisolon natri phosphat chuẩn 0,1 % trong *nước*.

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 bản mỏng khô ngoài không khí, sấy ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2) đều có một vết chính, có giá trị R_f tương tự nhau. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) có 2 vết có giá trị R_f gần bằng nhau.

B. Trong mục Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1) phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic betamethason natri phosphat trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn (2).

C. Lấy một thể tích chế phẩm có chứa khoảng 0,2 mg betamethason natri phosphat, thêm từ từ 1 ml *acid sulfuric (TT)* và để trong 2 min. Dung dịch có màu vàng nâu nhưng không được có màu đỏ hoặc có huỳnh quang màu xanh lục vàng.

pH

Từ 7,0 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

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

Pha động: Đệm citro - phosphat pH 5,0 - methanol (60 : 40).

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chế phẩm (nếu cần) với *nước* để được dung dịch betamethason natri phosphat có nồng độ khoảng 0,10 %.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml với *nước*.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,0060 % betamethason natri phosphat chuẩn và 0,0060 % betamethason chuẩn trong *nước*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm), nhồi pha tĩnh C (10 µm, cột Spherisorb ODS là phù hợp).

Nhiệt độ cột: 60 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 241 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2), phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic betamethason natri phosphat và betamethason ít nhất là 3,5;

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1), ghi sắc ký đồ trong khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic chính.

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với betamethason không được lớn hơn 1,3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1); diện tích của bất cứ pic phụ nào khác không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1). Tổng diện tích của tất cả các pic phụ không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1). Bỏ qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Đệm citro-phosphat pH 5 - methanol (55 : 45).

Dung dịch chuẩn nội: Dung dịch hydrocortison chuẩn 0,06 % trong *methanol (TT)*.

Dung dịch chuẩn (1): Dung dịch betamethason natri phosphat chuẩn 0,1 % trong *nước*.

Dung dịch chuẩn (2): Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch chuẩn (1) vào bình định mức 25 ml, thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội, trộn đều, thêm *nước* đến vạch.

Dung dịch thử (1): Lấy chính xác một thể tích chế phẩm có chứa khoảng 5 mg betamethason natri phosphat, thêm 10,0 ml *methanol (TT)*, trộn đều, pha loãng thành 25,0 ml với *nước*.

Dung dịch thử (2): Chuẩn bị giống như dung dịch thử (1) nhưng dùng 10,0 ml dung dịch chuẩn nội thay cho methanol.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm × 5 mm), nhồi pha tĩnh C (10 µm, cột Spherisorb ODS là phù hợp).

Nhiệt độ cột: 60 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 241 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Xác định nồng độ betamethason natri phosphat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, trong dung dịch chuẩn (1) bằng cách đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch pha loãng từ dung dịch chuẩn (1) với *nước* để có nồng độ betamethason natri phosphat khoảng 0,002 % ở bước sóng cực đại 241 nm. Lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của betamethason natri phosphat ở cực đại hấp thụ 241 nm.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn (2), dung dịch thử (1) và (2).

Tính hàm lượng betamethason natri phosphat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, trong thuốc nhỏ mắt, dựa vào nồng độ betamethason natri phosphat trong dung dịch chuẩn (1) và các diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2), dung dịch chuẩn (2).

Bảo quản

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

Loại thuốc

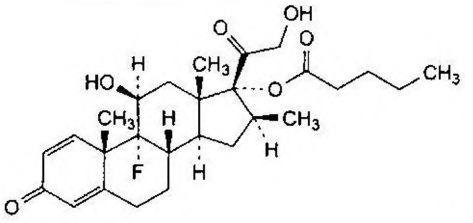
Glucocorticoid.

Hàm lượng thường dùng

0,1 %.

BETAMETHASON VALERAT

Betamethasoni valeras



$C_{27}H_{37}FO_6$ P.t.l: 476,6

Betamethason valerat là 9-fluoro-11β,21-dihydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl pentanoat, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{27}H_{37}FO_6$, 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 aceton và methylen clorid, tan trong ethanol 96 %. Chảy ở khoảng 192 °C kèm theo phân hủy.

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 betamethason 17-valerat chuẩn. Nếu phổ hấp thụ của chế phẩm và betamethason valerat chuẩn ở trạng thái rắn có sự khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và betamethason valerat chuẩn trong một lượng tối thiểu *methylen clorid (TT)*, bốc hơi đến khô trên cách thủy và ghi phổ mới của cặn thu được.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu và đáp ứng tương tự với pic chính thu được trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2).

Góc quay cực riêng

Từ +77° đến +83°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *ethanol (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 tránh ánh sáng.

Pha động: Acetonitril - nước (50 : 50).

Hỗn hợp dung môi: Acid acetic băng - pha động (1 : 1000).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi 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 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 (2): Hòa tan 12,5 mg betamethason valerat chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất D và G) trong 5,0 ml hỗn hợp dung môi. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được để hòa tan hỗn hợp tạp chất chuẩn của betamethason valerat (chứa tạp chất C, H và I) có trong 1 lọ chuẩn.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 6 mg betamethason chuẩn (tạp chất A) và 3 mg betamethason 21-valerat chuẩn (tạp chất E) trong 30,0 ml hỗn hợp 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 × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 20 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 239 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của betamethason valerat.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo betamethason valerat chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất C, D, G, H và I. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A và E.

Thời gian lưu tương đối so với betamethason valerat (thời gian lưu khoảng 20 min): Tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất I khoảng 0,6; tạp chất C khoảng 0,8; tạp chất H khoảng 1,3; tạp chất D khoảng 1,4; tạp chất E khoảng 1,6; tạp chất G khoảng 2,0.

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 H với pic của tạp chất D ít nhất là 1,7.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 7 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,7 %).

Tạp chất E và G: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tạp chất C, H và I: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

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 (1) (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 (1) (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 (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β- methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (betamethason).

Tạp chất B: 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16β-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (21-deoxy-betamethason).

Tạp chất C: 9-fluoro-11β,21-dihydroxy-16α-methyl-3,20-dioxo-pregna1,4-dien-17-yl pentanoat (dexamethason 17-valerat).

Tạp chất D: 9-bromo-11β,21dihydroxy-16β-methyl-3,20-dioxo-pregna-1,4-dien-17-yl pentanoat (9-bromo-betamethason valerat).

Tạp chất E: 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna1,4-dien-21-yl pentanoat (betamethason 21-valerat).
Tạp chất F: 21-hydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4,9 (11)-trien-17-yl pentanoat (betamethason valerat δ-9 (11)).
Tạp chất G: 6α-bromo-9-fluoro-11β,21-dihydroxy-16βmethyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl pentanoat (6α-bromo-betamethason valerat).
Tạp chất H: 9-cloro-11β,21-dihydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna1,4-dien-17-yl pentanoat (beclomethason 17- valerat).
Tạp chất I: 9-fluoro-11β,21-dihydroxy-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl pentanoat (9-fluoro-prednisolon 17- valerat).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

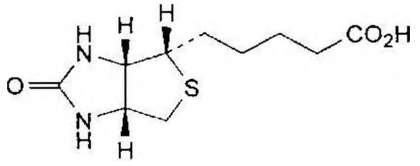
Định lượng
Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở cực đại hấp thụ 240 nm.
Tính hàm lượng $C_{27}H_{37}FO_6$ theo độ hấp thụ riêng A (1 %, 1 cm) của betamethason valerat tại bước sóng 240 nm là 325.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Corticosteroid.

Chế phẩm
Viên nén, kem thuốc.

BIOTIN
Biotinum



$C_{10}H_{16}N_2O_3S$ P.t.l: 244,3

Biotin là acid 5-[(3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydrothieno -[3,4-d]imidazol-4-yl]pentanoic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{10}H_{16}N_2O_3S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể không màu, rất khó tan trong nước và ethanol (96 %), thực tế không tan trong aceton, tan trong các dung dịch loãng của hydroxyd kim loại kiềm.

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 biotin chuẩn.
B. Trong phần Tạp chất liên quan, trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) có một vết chính có vị trí và kích thước tương tự như vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
C. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 20 ml *nước* bằng cách đun nóng. Để nguội. Thêm 0,1 ml *nước brom (TT)*. Nước brom bị mất màu.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,4 % (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).

Góc quay cực riêng
Từ +89° đến +93°, 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 lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel (5 µm).
Dung môi khai triển: Methanol - acid acetic băng - toluen (5 : 25 : 75).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *acid acetic băng (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng *acid acetic băng (TT)*
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg biotin chuẩn trong *acid acetic băng (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (2) thành 20 ml bằng *acid acetic băng (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (2) thành 40 ml bằng *acid acetic băng (TT)*.
Các dung dịch này pha ngay trước khi dùng và phải bảo quản tránh ánh sáng chói.
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 một khoảng dài 15 cm. Làm khô bản mỏng trong luồng không khí ấm. Để nguội và phun lên bản mỏng *dung dịch 4-dimethylaminocinamaldehyd (TT)*. Kiểm tra ngay sắc ký đồ dưới ánh sáng ban ngày. Bất kỳ vết nào, trừ vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) cũng không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %) và tối đa chỉ có một vết đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,25 %).

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

Lấy 1,0 g chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 10 ml *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; 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
Lắc 0,200 g chế phẩm trong 5 ml *dimethylformamid (TT)*. Đun nóng cho đến khi chế phẩm tan hoàn toàn. Thêm 50 ml *ethanol (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M (CĐ)* tương đương với 24,43 mg $C_{10}H_{16}N_2O_3S$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Vitamin.

VIÊN NÉN BIOTIN
Tabellae Biotini

Là viên nén chứa biotin.
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 biotin, $C_{10}H_{16}N_2O_3S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic biotin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.
B. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 10 mg biotin, thêm 20 ml *nước*, đun nóng để hòa tan, lọc và để nguội, thêm 0,1 ml *dung dịch nước brom (TT)*. Dung dịch phải làm mất màu nước brom.

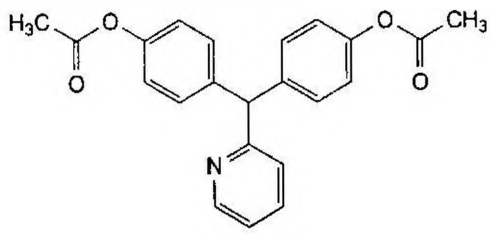
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Chuyển 85 ml *acetonitril (TT)*, 1 g *natri perclorat (TT)* và 1 ml *acid phosphoric (TT)* vào bình định mức 1000 ml, hòa loãng với *nước* vừa đủ tới vạch, trộn đều, lọc và đuổi khí. Điều chỉnh pha động nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 67 mg biotin chuẩn vào bình định mức 200 ml, thêm *dimethyl sulfoxid (TT)* để hòa tan và pha loãng bằng *dimethyl sulfoxid (TT)* vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lấy 3,0 ml dung dịch trên cho vào bình định mức 200 ml, hòa loãng với *nước* vừa đủ đến vạch và trộn đều.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1 mg biotin vào bình định mức 200 ml. Thêm 3 ml *dimethyl sulfoxid (TT)*, lắc xoáy để làm ẩm bột thuốc. Đặt bình thử trong nồi cách thủy ở nhiệt độ từ 60 °C đến 70 °C trong 5 min. Tiếp tục lắc siêu âm 5 min, thêm *nước* đến vạch, trộn đều và lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (3 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 200 nm.
Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.
Thể tích tiêm: 100 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiêm và ghi sắc ký đồ của dung dịch chuẩn. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trong 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 3 %.
Tiêm riêng biệt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng biotin, $C_{10}H_{16}N_2O_3S$, trong viên dựa theo diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{10}H_{16}N_2O_3S$ của biotin chuẩn.

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

Loại thuốc
Vitamin nhóm B.

Hàm lượng thường dùng
0,3 mg; 0,6 mg và 5 mg.

BISACODYL
Bisacodylum



$C_{22}H_{19}NO_4$ P.t.l: 361,4

Bisacodyl là 4,4'-(pyridin-2-ylmethylen)diphenyl diacetat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{22}H_{19}NO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, thực tế không tan trong nước, tan trong aceton, hơi tan trong ethanol 96 %, tan trong các acid vô cơ loãng.

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 bisacodyl chuẩn. Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm khác với phổ hấp thụ hồng ngoại của bisacodyl chuẩn thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và bisacodyl chuẩn trong *cloroform (TT)*, bốc hơi tới cắn rồi tiến hành ghi phổ của các cắn thu được.

B. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm vào *dung dịch kali hydroxyd 0,6 % trong methanol* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch kali hydroxyd 0,6 % trong methanol*. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 350 nm, dung dịch có một cực đại hấp thụ ở bước sóng 248 nm và một vai ở bước sóng 290 nm. Độ hấp thụ riêng tại cực đại hấp thụ từ 632 đến 672.

C. Điểm chảy: Từ 131 °C đến 135 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.

Dung môi khai triển: *Butan-2-on - xylen* (50 : 50).

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg bisacodyl chuẩn trong *aceton (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 trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 10 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí hoặc nếu cần có thể sấy khô ở nhiệt độ từ 100 °C đến 105 °C. Phun hỗn hợp *dung dịch iod 0,05 M - dung dịch acid sulfuric loãng* (50 : 50) lên bản mỏng và quan sát. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí và kích thước giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 20 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* vào 1,0 g chế phẩm, lắc, đun sôi, để nguội và lọc. Thêm 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* và 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)*. Dung dịch có màu vàng. Lượng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* dùng để chuyển màu của dung dịch từ màu vàng sang màu đỏ không quá 0,4 ml.

Tạp chất liên quan

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

Pha động: *Acetonitril - Dung dịch đệm pH 5,0* (45 : 55).

Dung dịch đệm pH 5,0: *Dung dịch amoni format 0,158 % (TT)* được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng *acid formic khan (TT)*.

Hỗn hợp dung môi: *Acid acetic băng - acetonitril - nước* (4 : 30 : 66).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm vào 25 ml *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử 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 (2): Hòa tan 2,0 mg bisacodyl chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B, C, D và E) vào 1,0 ml *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 2,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg bisacodyl chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất F) vào 2,5 ml *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 5,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 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 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo bisacodyl chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất A, B, C, D và E.

Thời gian lưu tương đối so với bisacodyl (thời gian lưu khoảng 13 min): Tạp chất A khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 0,45; tạp chất D khoảng 0,8; tạp chất E khoảng 0,9; tạp chất F khoảng 2,6.

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 E so với đường nền và Hv là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất E và pic bisacodyl.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với 0,7.

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

Tạp chất C, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

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

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

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 (1) (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 (1) (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 (1) (0,05 %).

Ghi chú:
Tạp chất A: 4,4'-(Pyridin-2-ylmethylen)diphenol.
Tạp chất B: 2-[(*RS*)-(4-Hydroxyphenyl)(pyridin-2-yl)methyl] phenol.
Tạp chất C: 4-[(*RS*)-(4-Hydroxyphenyl)(pyridin-2-yl)methyl] phenyl acetat.
Tạp chất E: 2-[(*RS*)-[4-(Acetyloxy)phenyl](pyridin-2-yl)methyl] phenyl acetat.
Tạp chất D và F: Chưa biết cấu trúc.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6)).
(0,500 g; 105 °C).

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

Định lượng
Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 60 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 36,14 mg $C_{22}H_{19}NO_4$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Nhuận tràng.

Chế phẩm
Viên nén bao tan trong ruột, thuốc đạn.

VIÊN NÉN BAO TAN TRONG RUỘT BISACODYL
Tabellae Bisacodyli

Là viên nén bao tan trong ruột có chứa bisacodyl.
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 bisacodyl, $C_{22}H_{19}NO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc kỹ một lượng bột viên chứa khoảng 50 mg bisacodyl với *cloroform (TT)*, lọc,bay hơi dịch lọc tới khô. Hòa tan cắn thu được trong 10 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5% (TT)* (dung dịch A). Lấy 2 ml dung dịch A, thêm 0,05 ml *dung dịch kali tetraiodomercurat (TT)*, xuất hiện tủa trắng.
B. Thêm *acid sulfuric (TT)* vào 2 ml dung dịch A, xuất hiện màu tím đỏ.
C. Đun sôi 2 ml dung dịch A với một ít *acid nitric (TT)*, xuất hiện màu vàng. Để nguội, thêm *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)*, màu trở thành nâu vàng.
D. 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 bisacodyl trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Giai đoạn trong môi trường acid
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hoà tan: 500 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 2 h.
Cách tiến hành:
Xác định lượng bisacodyl hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng với pha động và điều kiện sắc ký như mục Định lượng.
Dung dịch thử: Sau 2 h, hút 10 ml dịch hòa tan, lọc.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 25 mg bisacodyl chuẩn, hòa tan trong vừa đủ 100,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Tiếp tục pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Yêu cầu: Không được quá 5 % lượng bisacodyl so với lượng nghi trên nhãn hòa tan trong 2 h.
Giai đoạn trong môi trường đệm
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hoà tan: Thay thế môi trường hòa tan trong cốc thử ở giai đoạn 1 bằng 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,4 đã được làm nóng đến nhiệt độ 37 °C ± 0,5 °C.
Dung dịch đệm phosphat pH 7,4: Hòa tan 1,56 g *natri hydroxyd (TT)* và 7,80 g *natri dihydrophosphat (TT)* trong *nước* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml. Thêm 5,00 g *natri dodecylsulfat (TT)* và đun nóng để hòa tan, điều chỉnh pH đến 7,4 nếu cần.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Xác định lượng bisacodyl hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng với pha động và điều kiện sắc ký như mục Định lượng.
Dung dịch thử: Sau 45 min, hút dịch hòa tan, lọc.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 28 mg bisacodyl chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 3 ml *acetonitril (TT)*, lắc cho tan hoàn toàn, thêm *dung dịch đệm phosphat pH 7,4* đến vạch, lắc đều. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *dung dịch đệm phosphat pH 7,4*.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % lượng bisacodyl so với lượng nghi 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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: Butan-2-on - xylen (1 : 1).
Dung dịch thử. Cân một lượng bột viên tương ứng với 50 mg bisacodyl, thêm 5 ml *aceton (TT)*, lắc trong 10 min, ly tâm và sử dụng dịch trong ở trên.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 3 thể tích dung dịch thử (1) thành 100 thể tích với *aceton (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, để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.
Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

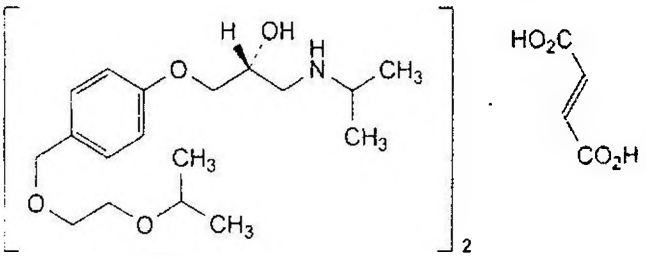
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - amoni format 0,025 M được điều chỉnh tới pH 5,0 bằng acid formic khan (45 : 55).
Hỗn hợp dung môi: Acid acetic khan - acetonitril - nước (4 : 30 : 66).
Dung dịch chuẩn: Dung dịch bisacodyl chuẩn 0,005 % trong hỗn hợp dung môi.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg bisacodyl vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml hỗn hợp dung môi và lắc kỹ, bổ sung hỗn hợp dung môi vừa đủ đến vạch. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 25,0 ml dịch lọc thu được thành 100,0 ml với hỗn hợp dung môi.
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 265 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic đáp ứng trong 6 lần tiêm lặp lại mẫu chuẩn không lớn hơn 2 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng bisacodyl, $C_{22}H_{19}NO_4$, trong viên dựa vào diện tích của pic bisacodyl trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{22}H_{19}NO_4$ trong bisacodyl chuẩn.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Nhuận tràng.

Hàm lượng thường dùng
5 mg.

BISOPROLOL FUMARAT
Bisoprololi fumaras



và đồng phân đối quang

$C_{40}H_{66}N_2O_{12}$ P.t.l: 767

Bisoprolol fumarat là (2*RS*)-1-[4-[[2-(1-methylethoxy) ethoxy]methyl]phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino] propan-2-ol fumarat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{40}H_{66}N_2O_{12}$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng, hơi hút ẩm. Đa hình.
Rất tan trong nước, dễ 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 bisoprolol fumarat chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và bisoprolol fumarat chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chuẩn trong *methanol (TT)*, bốc hơi dung môi và sấy khô cắn ở 60 °C và áp suất không quá 0,7 kPa rồi tiến hành ghi lại phổ của cắn thu được.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Dung dịch *acid phosphoric (TT)* 10 g/l.
Pha động B: Dung dịch *acid phosphoric (TT)* 10 g/l trong *acetonitril (TT_1)*.
Hỗn hợp dung môi: Acetonitril (TT_1) - nước dùng cho sắc ký (20 : 80).
Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan bisoprolol chuẩn dùng để định tính pic có trong một lọ chuẩn (chứa tạp chất A và E) trong 1,0 ml hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan bisoprolol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống có trong một lọ chuẩn (chứa tạp chất G) trong 1,0 ml hỗn hợp dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 20 °C ± 2 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 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 - 4	95	5
4 - 8	95 → 80	5 → 20
8 - 15	80	20
15 - 34	80 → 20	20 → 80
34 - 36	20	80

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo bisoprolol chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của acid fumaric và tạp chất A, E. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo bisoprolol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất G.
Thời gian lưu tương đối so với bisoprolol (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất G khoảng 1,1; tạp chất E khoảng 1,2.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất G so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất G và pic bisoprolol.
Giới hạn:
Tạp chất G: Diện tích pic tạp chất G không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).
Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).
Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được 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 2,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %); bỏ qua pic của acid fumaric.
Ghi chú:
Tạp chất A: (2*RS*)-1-(4-hydroxymethyl-phenoxy)-3-isopropyl aminopropan-2-ol.
Tạp chất B: (2*RS*)-1-isopropylamino-3-[4-(2-propoxy-ethoxy-methyl) phenoxy]propan-2-ol.
Tạp chất C: 1-[4-[4-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy) benzyl] phenoxy]-3-isopropylaminopropan-2-ol.
Tạp chất D: 1-[4-[4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy) benzyloxylmethyl]phenoxy]-3-isopropylaminopropan-2-ol.
Tạp chất E: (*EZ*)-[3-[4-(2-isopropoxy-ethoxymethyl)phenoxy] allyl]isopropylamin.
Tạp chất F: (2*RS*)-2-[4-(2-isopropoxy-ethoxymethyl)phenoxy]-3-isopropylaminopropan-2-ol.
Tạp chất G: (2*RS*)-1-[4-[[(2-isopropoxyethoxy)methoxy]methyl] phenoxy]-3-isopropylaminopropan-2-ol.
Tạp chất K: 2-isopropoxyethyl 4-[[(2*RS*)-2-hydroxy-3-(isopropylamino)propyl]oxy]benzoat.
Tạp chất L: 4-[[(2*RS*)-2-hydroxy-3-(isopropylamino)propyl]oxy]-benzaldehyd.
Tạp chất N: (2*RS*)-1-[4-[(2-ethoxyethoxy)methyl]phenoxy]-3-isopropylaminopropan-2-ol.
Tạp chất Q: (2*RS*)-1-(isopropylamino)-3-[4-(2-methoxyethoxy) methyl]phenoxypropan-2-ol.
Tạp chất R: (2*RS*)-1-(isopropylamino)-3-(4-methylphenoxy) propan-2-ol.
Tạp chất S: 4-hydroxybenzaldehyd.
Tạp chất T: 4-[(3-isopropyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methoxy]-benzaldehyd.
Tạp chất U: 5-[[4-(hydroxymethyl)phenoxy]methyl]-3-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on.

Nước
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1,000 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 khoảng 0,300 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 38,35 mg $C_{40}H_{66}N_2O_{12}$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chẹn β-adrenergic.

Chế phẩm
Viên nén.

BÔNG HÚT NƯỚC
Lanugo gossypii absorbens

Bông hút nước chế từ lông của hạt cây Bông (các loài trong chi *Gossypium L.*), họ Bông (Malvaceae), đã loại mỡ, tẩy trắng và làm tơi.

Tính chất
Là những sợi mảnh, mềm và trắng, không mùi, không vị và không có lẫn các mảnh lá hoặc vỏ hạt.

Định tính
A. Xác định bằng cách soi kính hiển vi, mỗi sợi giống như một tế bào đơn, dài tới 4 cm và rộng tới 40 µm, dạng hình ống bẹt, thành dày và thường bị xoắn.
B. Khi ngâm trong *dung dịch kẽm clorid - iod (TT)*, sợi chuyển màu tím.
C. Lấy 1 g chế phẩm thêm 10 ml *dung dịch kẽm clorid - acid formic (TT)*. Làm nóng ở 40 °C và để yên trong 2 h 30 min, thỉnh thoảng lắc. Chế phẩm phải không được hòa tan.

Giới hạn acid - kiềm
Thêm 150 ml *nước* mới đun sôi và để nguội vào 15,0 g bông, ngâm trong 2 h. Gạn lấy lớp nước, dùng đũa thủy tinh ép lấy nước còn lại và tập trung nước thu được, trộn đều. Để riêng 10 ml nước thu được để thử chất hoạt động bề mặt, lọc phần nước còn lại. Cho 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* vào 25 ml dịch lọc và 0,05 ml *dung dịch methyl da cam (TT)* vào 25 ml dịch lọc khác. Cả hai dung dịch không được có màu hồng.

Chất hoạt động bề mặt
Cho 10 ml nước để riêng ở phép thử giới hạn acid - kiềm vào một ống đong chia độ, nút mài có dung tích 25 ml, đường kính ngoài 18 mm đến 22 mm, đã được tráng trước bằng *acid sulfuric (TT)* và bằng *nước*. Lắc mạnh 30 lần trong 10 s, để yên 1 min và lắc lại 30 lần nữa. Sau 5 min, chiều cao của cột bọt phía trên bề mặt lớp nước không được quá 2 mm.

Tốc độ chìm
Chuẩn bị một rổ thử nghiệm làm từ sợi đồng có đường kính 0,44 mm, khoảng cách giữa các sợi đồng là 20 mm. Rổ hình trụ có đường kính 50,0 mm và sâu 80,0 mm, có khối lượng khoảng 3,0 g. Đặt 5 g bông vào rổ và giữ rổ cách mặt nước 12 mm. Nước được duy trì ở 24 °C đến 26 °C và có chiều sâu 200 mm. Thả rổ nhẹ nhàng xuống nước. Thời gian để rổ chìm xuống hoàn toàn không được quá 8 s.

Khả năng hút nước
Để rổ đã chìm trong phép thử Tốc độ chìm khoảng 3 min. Nhấc nhẹ nhàng rổ lên khỏi mặt nước, đặt rổ ở vị trí thẳng đứng trên rây có số rây thích hợp (1400 đến 2000) và để cho nước chảy 1 min. Sau đó đặt rổ vào cốc và cân. Khối lượng nước đã hút không ít hơn 100,0 g.

Các sợi khác
Nhúng 1,0 g bông vào *dung dịch iod 0,5 M* trong 1/2 min và rửa kỹ bằng *nước*. Không được tìm thấy sợi nào bị nhuộm màu.

Phát quang
Quan sát lớp bông dày khoảng 5 mm dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm, chỉ được phát quang màu tím nâu nhạt và có một vài tiểu phân màu vàng. Chỉ được phép có một vài sợi đơn lẻ phát quang màu xanh lam đậm.

Chất màu chiết được
Thấm ướt 10,0 g bông bằng *ethanol 96 % (TT)*, để ngâm trong 4 h. Chuyển vào bình chiết ngâm nhỏ giọt, mở khóa vòi rút dịch chiết, thêm *ethanol 96 % (TT)* đến khi vài giọt dịch chiết chảy ra, đóng khóa và thêm *ethanol 96 % (TT)* đến khi ngập mặt bông. Để ngâm 24 h. Sau đó rút từ từ dịch chiết đến khi được khoảng 38 ml, ép lớp bông. Trộn dịch ép thu được với dịch chiết và thêm *ethanol 96 % (TT)* vừa đủ 50 ml. Dung dịch thu được có màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2) không được đậm hơn màu mẫu V_5, VL_6 hay màu của dung dịch được chuẩn bị như sau: Lấy 3,0 ml dung dịch gốc màu xanh, thêm 7,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 % (TT)*. Pha loãng 0,5 ml dung dịch này thành 10,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 1 % (TT)*.

Chất tan trong ether
Không được quá 0,5 %.
Chiết 5,0 g bông với ether bằng thiết bị Soxhlet trong 4 h với tốc độ ít nhất 4 lần chiết trong 1 h. Bốc hơi dịch chiết ether đến cạn và sấy cắn đến khối lượng không đổi ở 105 °C.

Chất tan trong nước
Không được quá 0,5 %.
Đun sôi 5,0 g bông với 500 ml *nước* trong 30 min, khuấy thường xuyên và bù lượng nước mất đi do bay hơi. Gạn lấy lớp nước vào cốc, dùng đũa thủy tinh ép lấy nước còn lại, tập trung vào cốc và lọc nóng. Bốc hơi 400 ml dịch lọc đến cạn và sấy cắn đến khối lượng không đổi ở 105 °C.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 8,0 % (Phụ lục 9.6).
(5,000 g, 105 °C).

Tro sulfat
Không được quá 0,40 % (Phụ lục 9.9).
Cân 5,00 g chế phẩm vào một chén nung đã được nung nóng, để nguội và cân. Đun nóng cẩn thận trực tiếp trên ngọn lửa, sau đó nung từ từ âm i ở 600 °C. Để nguội, thêm vài giọt *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)*, sau đó lại đun nóng và nung đến khi không còn các tiểu phân màu đen. Để nguội, thêm vài giọt *dung dịch amoni carbonat 20 % (TT)*. Bốc hơi sau đó nung cẩn thận, để nguội và cân. Tiếp tục nung, để nguội, cân đến khối lượng không đổi, mỗi lần nung trong thời gian 5 min.

Bảo quản
Để nơi khô ráo, tránh bụi.

BÔNG HÚT NƯỚC TIỆT KHUẨN
Lanugo gossypii absorbens sterilis

Bông hút nước tiệt khuẩn phải đạt tất cả các yêu cầu trong chuyên luận "Bông hút nước". Đôi khi có màu hơi vàng do được tiệt khuẩn bằng nhiệt.

Thử vô khuẩn
Bông hút nước tiệt khuẩn phải đáp ứng yêu cầu của phép Thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Bảo quản
Bảo quản trong đồ bao gói kín tránh nhiễm khuẩn, để nơi khô.

BỘT BÓ
Calci sulfat ustus
Calci sulfat khô

$CaSO_4.½\ H_2O$ P.t.l: 145,1

Calci sulfat khô được điều chế bằng cách đun nóng bột thạch cao $CaSO_4.2H_2O$ ở nhiệt độ khoảng 150 °C. Chú ý kiểm soát quá trình đun để chuyển gần hết sang dạng hemihydrat, $CaSO_4.1/2H_2O$ và tạo ra rất ít calci sulfat khan. Chế phẩm có thể chứa một lượng thích hợp các chất làm tăng hoặc giảm tốc độ ngưng kết.

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng, không mùi hoặc gần như không mùi, dễ hút ẩm. Khó tan trong nước, dễ tan hơn trong các dung dịch acid vô cơ loãng, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Định tính
Chế phẩm phải cho phản ứng định tính của calci và của sulfat (Phụ lục 8.1).

Đặc tính ngưng kết
Lấy 20 g chế phẩm trộn với 10 ml *nước* ở 15 °C đến 20 °C trong một cái khuôn hình trụ có đường kính khoảng 2,4 cm. Để yên 4 min đến 11 min. Bột sẽ đóng cứng lại, sau đó để yên trong 3 h, bột phải có độ cứng đủ để chịu được lực khi ấn các ngón tay vào mép mà vẫn duy trì được độ sắc cạnh ở đường viền phía ngoài và không bị vỡ vụn.

Mất khối lượng do nung
Từ 4,5 % đến 8,0 %.
(1,00 g, nung đỏ (khoảng 600 °C) đến khối lượng không đổi).

Bảo quản
Trong bao bì kín.

BỘT TALC
Talcum

Bột talc là magnesi silicat hydrat tự nhiên đã được lựa chọn và làm thành bột mịn. Bột talc tinh khiết có công thức phân tử là [$Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$; P.t.l: 379,3)]. Có thể chứa một lượng khác nhau các chất khoáng, trong đó nhiều nhất là các clorit (nhôm hydrat và magnesi silicat), magnesit (magnesi carbonat), calcit (calci carbonat) và dolomit (calci và magnesi carbonat).

Sản xuất
Bột talc được dẫn xuất từ các trầm tích (deposits) có chứa amiăng không được dùng trong dược dụng. Nhà sản xuất có trách nhiệm chứng minh sản phẩm không có amiăng bằng phép thử xác định amphibol và serpentin. Sự có mặt của amphibol và serpentin được phát hiện bằng phương pháp quang phổ hấp thụ hồng ngoại hoặc nhiễu xạ tia X (phép thử A hoặc B). Nếu thấy các chất trên, kiểm tra tiêu chuẩn hình thái học đặc trưng của amiăng bằng phương pháp soi kính hiển vi quang học thích hợp để xác định là tremolit hay là chrysolit.
A. Phương pháp quang phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2). Trong khoảng 740 cm^{-1} đến 760 cm^{-1}, dùng thang đo mở rộng, chế phẩm có thể có tremolit hoặc clorit nếu thấy bất cứ dải hấp thụ nào ở 758 ± 1 cm^{-1}. Chế phẩm có tremolit nếu dải hấp thụ không thay đổi sau khi nung chế phẩm ở 850 °C trong ít nhất 30 min. Trong khoảng 600 cm^{-1} đến 650 cm^{-1}, dùng thang đo mở rộng, chế phẩm có thể có serpentin, nếu xuất hiện bất cứ dải hấp thụ hoặc vai nào.
B. Tiến hành phương pháp nhiễu xạ tia X theo các điều kiện sau:
Tia bức xạ 40 kV đơn sắc Cu Kα, 24 mA đến 30 mA.
Khe tới: 1°
Khe phát hiện: 0,2°
Tốc độ máy đo góc: 1/10° 2θ/min.
Vùng quét: 10° đến 13°2θ và 24° tới 26°2θ.
Mẫu không định hướng.
Đặt mẫu thử vào trong giá đỡ mẫu; đóng lại và làm trơn bề mặt bằng phiến kính hiển vi thủy tinh đã được làm bóng.
Ghi phổ nhiễu xạ.
Mẫu thử chứa amphibol khi có pic nhiễu xạ ở 10,5 ± 0,1°2θ, và chứa serpentin khi có pic nhiễu xạ ở 24,3 ± 0,1°2θ và ở 12,1 ± 0,1°2θ.
Nếu một trong 2 phương pháp trên phát hiện thấy amphibol và/hoặc serpentin, thì tiến hành soi kính hiển vi để xác định tính chất của amiăng.
Khi soi kính hiển vi, amiăng được tìm thấy nếu có các tiêu chí sau:
Tỷ lệ giữa chiều dài và chiều rộng từ 20:1 đến 100:1, hoặc cao hơn với các sợi dài hơn 5 µm;
Có khả năng phân tách thành các sợi mảnh rất mỏng;
và nếu có 2 hoặc nhiều hơn trong 4 tiêu chí sau:
Các sợi song song xếp thành từng bó.
Các bó sợi bị xơ ở phía cuối.

Các sợi ở dạng hình kim mảnh.
Khối bết lại của các sợi riêng lẻ và/hoặc các sợi có dạng đường cong.

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng, nhẹ, đồng nhất, trơn tay (không ăn tay). Thực tế không tan trong nước, ethanol 96 % và trong các dung dịch acid loãng hay hydroxyd kiềm loãng.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A.
Nhóm II: B. C.
A. Phương pháp quang phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2), phổ cho dải hấp thụ ở 3677 ± 2 cm^{-1}, 1018 ± 2 cm^{-1} và 669 ± 2 cm^{-1}.
B. Đun nóng chảy hỗn hợp 0,2 g *natri carbonat khan (TT)* và 2,0 g *kali carbonat (TT)* trong chén platin. Thêm vào khối nóng chảy 0,1 g chế phẩm và đun nóng cho đến khi hỗn hợp nóng chảy hoàn toàn. Để nguội và chuyển khối đã nóng chảy vào đĩa bốc hơi bằng 50 ml *nước* nóng. Thêm *acid hydrocloric (TT)* cho đến khi hết sủi bọt. Thêm 10 ml *acid hydrocloric (TT)* và bốc hơi trên cách thủy tới khô. Để nguội. Thêm 20 ml *nước*, đun tới sôi và lọc (cắn được dùng cho phản ứng định tính C). Lấy 5 ml dịch lọc, thêm 1 ml *amoniac (TT)* và 1 ml *dung dịch amoni clorid 10,7 %*, lọc. Thêm 1 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 9 %* vào dịch lọc, tủa kết tinh trắng được tạo thành.
C. Cắn thu được trong phép thử định tính B cho phản ứng của silicat (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm
Đun sôi 2,5 g chế phẩm với 50 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* dưới ống sinh hàn ngược. Lọc chân không. Thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT_1)* vào 10 ml dịch lọc, màu của dung dịch phải chuyển sang xanh lục khi thêm không quá 0,4 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*. Thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT_1)* vào 10 ml dịch lọc. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* cần dùng để màu của dung dịch chuyển sang hồng không quá 0,3 ml.

Chất tan trong nước
Không được quá 0,2 %.
Lấy 10,0 g chế phẩm, thêm 50 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, đun tới sôi và duy trì sôi dưới ống sinh hàn ngược trong 30 min. Để nguội, lọc qua một giấy lọc có tốc độ lọc trung bình và pha loãng dịch lọc thành 50,0 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)*. Bốc hơi 25,0 ml dịch lọc tới khô và sấy ở 105 °C trong 1 h. Khối lượng cắn thu được không quá 10 mg.

Nhôm
Không được quá 2,0 %.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch S_2: Các perclorat trộn với các kim loại nặng dễ gây nổ. Phải tiến hành thao tác cẩn thận khi chuẩn bị dung dịch này. Cân 0,5 g chế phẩm vào một đĩa làm bằng polytetrafluoroethylen có dung tích 100 ml, thêm 5 ml *acid hydrocloric (TT)*, 5 ml *acid nitric không có chì* và 5 ml *acid percloric (TT)*. Khuấy nhẹ, sau đó thêm 35 ml *acid hydrofluoric (TT)* và bốc hơi từ từ tới khô. Thêm 5 ml *acid hydrocloric (TT)* vào cắn, đậy đĩa bằng mặt kính đồng hồ, đun tới sôi và để nguội. Rửa mặt kính đồng hồ và đĩa bằng *nước*. Chuyển dịch thu được vào bình định mức 50 ml, rửa đĩa bằng *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử: Lấy 5,0 ml dung dịch S_2, thêm 10 ml *dung dịch cesi clorid 2,534 %*, 10,0 ml *acid hydrocloric (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.
Các dung dịch đối chiếu: Lấy 4 bình định mức có dung tích 100 ml, mỗi bình có chứa 10,0 ml *acid hydrocloric (TT)* và 10 ml *dung dịch cesi clorid 2,534 %*, thêm lần lượt vào mỗi bình 5,0 ml, 10,0 ml, 15,0 ml và 20,0 ml *dung dịch nhôm mẫu 100 phần triệu Al (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.
Đo phổ hấp thụ ở bước sóng 309,3 nm, dùng đèn cathod rỗng nhôm làm nguồn bức xạ và ngọn lửa nitro oxyd - acetylen.

Calci
Không được quá 0,9 %.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Lấy 5,0 ml dung dịch S_2, thêm 10,0 ml *acid hydrocloric (TT)*, 10 ml *dung dịch lanthan clorid (TT)*, và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.
Các dung dịch đối chiếu: Lấy 4 bình định mức có dung tích 100 ml, mỗi bình có chứa 10,0 ml *acid hydrocloric (TT)* và 10 ml *dung dịch lanthan clorid (TT)*, cho lần lượt vào mỗi bình 1,0 ml, 2,0 ml, 3,0 ml và 4,0 ml *dung dịch calci mẫu 100 phần triệu Ca (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.
Đo phổ hấp thụ ở bước sóng 422,7 nm, dùng đèn cathod rỗng calci làm nguồn bức xạ và ngọn lửa nitro oxyd - acetylen.

Sắt
Không được quá 0,25 %.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch S_1: Cân 10,0 g chế phẩm vào bình nón, vừa lắc vừa thêm từ từ 50 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,5 M (TT)*. Lắp ống sinh hàn ngược và đun nóng trên cách thủy trong 30 min. Để nguội, chuyển hỗn hợp thu được sang cốc có mỏ và để lắng các chất không hòa tan. Lọc lớp dịch phía trên qua một giấy lọc có tốc độ lọc trung bình vào một bình định mức dung tích 100 ml, giữ lại trong cốc các chất không tan nhiều nhất có thể. Rửa cắn còn lại và cốc 3 lần, mỗi lần với 10 ml *nước* nóng. Rửa giấy lọc bằng 15 ml *nước* nóng, để nguội dịch lọc và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử: Lấy 2,5 ml dung dịch S_1, thêm 50,0 ml

dung dịch acid hydrocloric 0,5 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.
Các dung dịch đối chiếu: Lấy 4 bình định mức có dung tích 100 ml, mỗi bình có chứa 50,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,5 M*, cho lần lượt vào mỗi bình 2,0 ml, 2,5 ml, 3,0 ml và 4,0 ml *dung dịch sắt mẫu 250 phần triệu Fe (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.
Đo phổ hấp thụ ở bước sóng 248,3 nm, dùng đèn cathod rỗng sắt làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen. Dùng đèn deuteriun để hiệu chỉnh.

Chì
Không được quá 10 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Dùng dung dịch S_1.
Các dung dịch đối chiếu: Lấy 4 bình định mức có dung tích 100 ml, mỗi bình có chứa 50,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,5 M (TT)*, cho lần lượt vào mỗi bình 5,0 ml, 7,5 ml, 10,0 ml và 12,5 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT_1)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.
Đo phổ hấp thụ ở bước sóng 217,0 nm, dùng đèn cathod rỗng chì làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Magnesi
17,0 % đến 19,5 %.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Pha loãng 0,5 ml dung dịch S_2 thành 100,0 ml bằng *nước*. Lấy 4,0 ml dung dịch thu được, thêm 10,0 ml *acid hydrocloric (TT)* và 10 ml *dung dịch lanthan clorid (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.
Các dung dịch đối chiếu: Lấy 4 bình định mức 100 ml, mỗi bình có chứa 10,0 ml *acid hydrocloric (TT)* và 10 ml *dung dịch lanthan clorid (TT)*, thêm lần lượt vào mỗi bình 2,5 ml, 3,0 ml, 4,0 ml và 5,0 ml *dung dịch magnesi mẫu 10 phần triệu Mg (TT_1)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.
Đo phổ hấp thụ ở bước sóng 285,2 nm, dùng đèn cathod rỗng magnesi làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Mất khối lượng do nung
Không được quá 7,0 %.
(1,00 g, 1050 °C đến 1100 °C đến khối lượng không đổi).

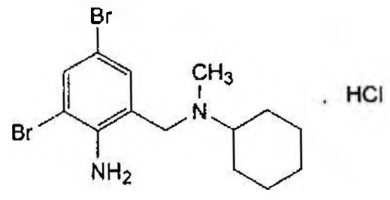
Giới hạn nhiễm khuẩn
Nếu chế phẩm dùng tại chỗ, tổng số vi sinh vật hiếu khí (Phụ lục 13.6) không được quá 10^2 CFU/g chế phẩm.
Nếu chế phẩm dùng đường uống, tổng số vi sinh vật hiếu khí (Phụ lục 13.6) không được quá 10^3 CFU/g chế phẩm và tổng số nấm không được quá 10^2 CFU/g chế phẩm.

Nhãn
Nhãn ghi rõ dùng đường uống hay dùng tại chỗ.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Tá dược.

BROMHEXIN HYDROCLORID
Bromhexini hydrochloridum



$C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$ P.t.l: 412,6

Bromhexin hydroclorid là *N*-(2-amino-3,5-dibromobenzyl)-*N*-methylcyclohexanamin hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$, 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 và diclorometan.

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 bromhexin hydroclorid chuẩn.
Nếu phổ đo ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong *methanol (TT)*, bốc hơi đến khô và dùng cặn để ghi phổ mới.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel F_{254}.
Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - butanol (17 : 17 : 66).
Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg bromhexin hydroclorid chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký đến khi dung môi chạy được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Để bản mỏng khô ngoài không khí. Quan sát sắc ký đồ dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Một 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 25 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 1 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và 50 ml *nước*. Thêm 2 ml *diclorometan (TT)* và 5 ml *dung dịch cloramin T 2 % (TT)* rồi lắc. Ở lớp dưới, xuất hiện màu vàng hơi nâu.

D. Hòa tan khoảng 1 mg chế phẩm trong 3 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Dung dịch thu được cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).
E. Hòa tan khoảng 20 mg chế phẩm trong 1 ml *methanol (TT)*, thêm 1 ml *nước*. Dung dịch thu được cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Trộn 0,5 ml *acid phosphoric (TT)* với 950 ml *nước*; điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *triethylamin (TT)* (khoảng 1,5 ml); pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*. Trộn 20 thể tích của dung dịch này với 80 thể tích *acetonitril (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg tạp chất chuẩn C của bromhexin hydroclorid trong *methanol (TT)*, thêm 1,0 ml dung dịch thử rồi pha loãng thành 10,0 ml với *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 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 (12 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 248 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của bromhexin.
Thời gian lưu tương đối so với bromhexin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất A khoảng 0,1; tạp chất B khoảng 0,2; tạp chất C khoảng 0,4 và tạp chất D khoảng 0,5.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa các pic của tạp chất C và bromhexin ít nhất là 12,0.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Diện tích của bất kỳ pic nào ngoài pic chính cũng không được lớn hơn hai lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %); tối đa chỉ có một pic có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Tổng diện tích của tất cả các pic, trừ pic chính, không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %); bỏ qua các pic có diện tích bằng và nhỏ hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: (2-amino-3,5-dibromophenyl)methanol.
Tạp chất B: 2-amino-3,5-dibromobenzaldehyd.
Tạp chất C: *N*-(2-aminobenzyl)-*N*-methylcyclo-hexanamin.
Tạp chất D: *N*-(2-amino-5-bromobenzyl)-*N*-methyl-cyclohexanamin.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 1,0 % (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 70 ml *ethanol 96% (TT)*, thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Tiến hành chuẩn độ bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Tính thể tích của dung dịch chuẩn độ tiêu thụ giữa 2 điểm uốn của đường cong chuẩn độ.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 41,26 mg $C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Long đờm.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN BROMHEXIN HYDROCLORID
Tabellae Bromhexini hydrochloridi

Là viên nén chứa bromhexin 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 bromhexin hydroclorid, $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Độ đồng đều hàm lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm có các hấp thụ cực đại ở khoảng 249 nm và 310 nm.
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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động và điều kiện sắc ký: Thực hiện như mô tả trong phần định lượng.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg bromhexin hydroclorid vào bình định mức 20 ml, thêm 15 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm để hòa tan bromhexin hydroclorid. Pha loãng bằng *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Hút chính xác 1,0 ml dung dịch thử vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy của máy sao cho chiều cao của pic chính tương ứng với 20 % của thang đo.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử trong khoảng thời gian gấp ba lần thời gian lưu của pic bromhexin hydroclorid. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)
Nghiền 1 viên trong cối với *ethanol 96 % (TT)*, dùng cùng dung môi chuyển vào bình định mức 50 ml, làm ấm trên cách thủy 15 min, thỉnh thoảng lắc, để nguội, pha loãng với *ethanol 96 % (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu, pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml với *ethanol 96 % (TT)*. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 249 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *ethanol 96 % (TT)*.
Tính hàm lượng bromhexin hydroclorid, $C_{14}H_{20}Br_2N_2$.HCl, trong viên theo A (1 %, 1 cm), lấy 270 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 249 nm.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động và điều kiện sắc ký: Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng với thể tích tiêm là 50 µl.
Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 16 mg bromhexin hydroclorid chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 4 ml *ethanol (TT)*, lắc để hòa tan, pha loãng với *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng dung dịch với *nước* để thu được dung dịch có nồng độ tương đương nồng độ của dung dịch thử.
Tính hàm lượng bromhexin hydroclorid, $C_{14}H_{20}Br_2N_2$.HCl, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{20}Br_2N_2$.HCl của bromhexin hydroclorid chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng bromhexin hydroclorid, $C_{14}H_{20}Br_2N_2$.HCl, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

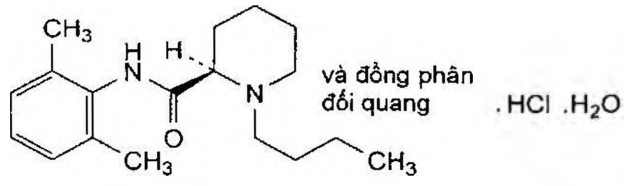
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 1,0 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 900 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M (TT)*, pha loãng với *nước* vừa đủ 1000 ml.
Pha động:Dung dịch đệm phosphat - acetonitril (20 : 80). Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
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 ứng với khoảng 12,5 mg bromhexin hydroclorid vào bình định mức 25 ml, thêm 20 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm để bromhexin hydroclorid hòa tan hết. Pha loãng bằng *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng bromhexin hydroclorid chuẩn trong *methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ bromhexin hydroclorid khoảng 0,5 mg/ml.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 245 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic bromhexin hydroclorid và pic tạp liền kề (nếu có) không nhỏ hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic bromhexin hydroclorid giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng bromhexin hydroclorid, $C_{14}H_{20}Br_2N_2$.HCl, trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{20}Br_2N_2$.HCl của bromhexin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Long đờm, tiêu chất nhầy.

Hàm lượng thường dùng
8 mg.

BUPIVACAIN HYDROCLORID
Bupivacaini hydrochloridum



$C_{18}H_{28}N_2O.HCl.H_2O$ 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 % $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$, 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 %.

Điểm chảy: Khoảng 254 °C, kèm theo phân hủy.

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 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 *ether (TT)*. Tập trung dịch chiết ether, làm khan bằng *natri sulfat khan (TT)* và lọc. Bốc hơi dịch chiết ether đến cắn, kết tinh lại cắn 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).

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 M (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 M (CĐ)*, dung dịch thu được có pH không lớn hơn 4,7.

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 của bupivacain và 10 mg tạp chất E chuẩn của bupivacain 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 tĩnh *poly(dimethyl)(diphenyl)siloxan* (lớp phim dày 0,25 µm).

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

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 12.

Detector ion hóa 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 trong điều kiện như trên, thời gian lưu tương đối của các chất so với bupivacain (thời gian lưu khoảng 10 min) như sau: Tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 0,6; tạp chất B khoảng 0,7; tạp chất D khoảng 0,8; tạp chất E khoảng 1,1; chất chuẩn nội khoảng 1,4.

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

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 (0,1 %).

Tổng 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 0,01 lần R_3 (0,01 %).

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.

Tạp chất F: 2,6-dimethylanilin.

2,6-Dimethylanilin

Không được quá 0,01 %.

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Thêm 1 ml *dung dịch dimethylaminobenzaldehyd 1,0 % trong methanol* vừa mới pha và 2 ml *acid acetic băng (TT)* vào 2 ml dung dịch thu được ở trên và để yên trong 10 min. Nếu dung dịch có màu vàng thì không được đậm màu hơn màu của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị trong cùng điều kiện như dung dịch mẫu thử, dùng 2 ml dung dịch *2,6-dimethylanilin 0,0005 % trong methanol* thay cho dung dịch chế phẩm.

Kim loại nặng

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

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp *nước - methanol* (15 : 85) và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 2.

Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb, được chuẩn bị bằng cách pha loãng *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT)* với hỗn hợp *nước - methanol* (15 : 85), để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

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 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (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 thể 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 $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc gây tê tại chỗ.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

CAFEIN

Caffeinum



$C_8H_{10}N_4O_2$ P.t.l: 194,2

Cafein là 1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_8H_{10}N_4O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, mịn, hoặc tinh thể trắng hoặc gần như trắng. Dễ thăng hoa. Hơi tan trong nước, dễ tan trong nước sôi. Khó tan trong ethanol 96 %, tan trong các dung dịch đậm đặc của benzoat hay salicylat kiềm.

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 cafein chuẩn.

B. Điểm chảy: Từ 234 °C đến 239 °C (Phụ lục 6.7).

C. Cho 0,05 ml *dung dịch iod - iodid (TT)* vào 2 ml dung dịch bão hòa chế phẩm. Dung dịch vẫn trong. Thêm 0,1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*. Có tủa nâu xuất hiện, tủa này tan khi trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*.

D. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm bằng 0,25 ml hỗn hợp của 0,5 ml *acetylaceton (TT)* và 5 ml *dung dịch natri hydroxyl loãng (TT)* trong một ống thủy tinh có nút mài. Đun nóng trong cách thủy ở 80 °C trong 7 min. Để nguội và thêm 0,5 ml *dung dịch dimethylaminobenzaldehyd (TT_2)*. Tiếp tục đun nóng trong cách thủy ở 80 °C trong 7 min. Để nguội và thêm 10 ml *nước*, màu xanh lam đậm xuất hiện.

E. Chế phẩm phải cho phản ứng của nhóm xanthin (Phụ lục 8.1).

F. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Mất khối lượng do làm khô.

Tổng 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 0,01 lần R_3 (0,01 %).

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.

Tạp chất F: 2,6-dimethylanilin.

2,6-Dimethylanilin

Không được quá 0,01 %.

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Thêm 1 ml *dung dịch dimethylaminobenzaldehyd 1,0 % trong methanol* vừa mới pha và 2 ml *acid acetic băng (TT)* vào 2 ml dung dịch thu được ở trên và để yên trong 10 min. Nếu dung dịch có màu vàng thì không được đậm màu hơn màu của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị trong cùng điều kiện như dung dịch mẫu thử, dùng 2 ml dung dịch *2,6-dimethylanilin 0,0005 % trong methanol* thay cho dung dịch chế phẩm.

Kim loại nặng

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

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp *nước - methanol* (15 : 85) và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 2.

Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb, được chuẩn bị bằng cách pha loãng *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT)* với hỗn hợp *nước - methanol* (15 : 85), để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

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 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (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 thể 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 $C_{18}H_{28}N_2O.HCl$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

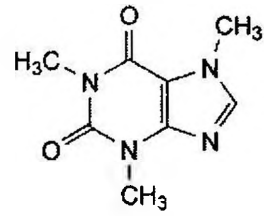
Thuốc gây tê tại chỗ.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

CAFEIN

Caffeinum



$C_8H_{10}N_4O_2$ P.t.l: 194,2

Cafein là 1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_8H_{10}N_4O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, mịn, hoặc tinh thể trắng hoặc gần như trắng. Dễ thăng hoa. Hơi tan trong nước, dễ tan trong nước sôi. Khó tan trong ethanol 96 %, tan trong các dung dịch đậm đặc của benzoat hay salicylat kiềm.

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 cafein chuẩn.

B. Điểm chảy: Từ 234 °C đến 239 °C (Phụ lục 6.7).

C. Cho 0,05 ml *dung dịch iod - iodid (TT)* vào 2 ml dung dịch bão hòa chế phẩm. Dung dịch vẫn trong. Thêm 0,1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*. Có tủa nâu xuất hiện, tủa này tan khi trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*.

D. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm bằng 0,25 ml hỗn hợp của 0,5 ml *acetylaceton (TT)* và 5 ml *dung dịch natri hydroxyl loãng (TT)* trong một ống thủy tinh có nút mài. Đun nóng trong cách thủy ở 80 °C trong 7 min. Để nguội và thêm 0,5 ml *dung dịch dimethylaminobenzaldehyd (TT_2)*. Tiếp tục đun nóng trong cách thủy ở 80 °C trong 7 min. Để nguội và thêm 10 ml *nước*, màu xanh lam đậm xuất hiện.

E. Chế phẩm phải cho phản ứng của nhóm xanthin (Phụ lục 8.1).

F. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Mất khối lượng do làm khô.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan bằng cách đun nóng 0,5 g chế phẩm trong 50 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* được chuẩn bị từ *nước cất*, để nguội 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
Thêm 0,05 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT_1)* vào 10 ml dung dịch S. Dung dịch có màu xanh lục hay vàng. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* cần dùng để màu của dung dịch chuyển thành xanh lam không quá 0,2 ml.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Tetrahydrofuran - acetonitril - dung dịch đệm pH 4,5* (20 : 25 : 955).
Dung dịch đệm pH 4,5: *Dung dịch natri acetat 0,082 % (TT)* được điều chỉnh đến pH 4,5 bằng *acid acetic băng (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm vào pha động 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 pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thu được thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg cafein chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, C, D và F) vào pha động và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của cafein.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cafein chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất A, C, D và F.
Thời gian lưu của cafein khoảng 8 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 tạp chất C với pic của tạp chất D ít nhất là 2,5; độ phân giải giữa pic của tạp chất F với pic của tạp chất A ít nhất là 2,5.
Giới hạn:
Các tạp chất chưa xác định: 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 không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).
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-Dimethyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (theophylin).
Tạp chất B: *N*-(6-Amino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)formamid.
Tạp chất C: 1,3,9-Trimethyl-3,9-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (isocafein).
Tạp chất D: 3,7-Dimethyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (theobromin).
Tạp chất E: N,1-Dimethyl-4-(methylamino)-1*H*-imidazol-5-carboxamid (cafeidin).
Tạp chất F: 1,7-Dimethyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion.

Sulfat
Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.4.14).
Lấy 15 ml dung dịch S tiến hành thử. Dùng hỗn hợp của 7,5 ml *dung dịch sulfat mẫu 10 phần triệu SO_4 (TT)* và 7,5 ml *nước cất* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

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 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; 105 °C; 1 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 170 mg chế phẩm trong 5 ml *acetic khan (TT)* bằng cách đun nóng. Để nguội, thêm 10 ml *anhydrid acetic (TT)* và 20 ml *toluen (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 19,42 mg $C_8H_{10}N_4O_2$.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Kích thích thần kinh trung ương, lợi tiểu.

Chế phẩm
Viên nén kết hợp aspirin, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM CAFEIN VÀ NATRI BENZOAT
Injectio Coffeini et Natrii benzoas

Là dung dịch vô khuẩn có chứa cafein và natri benzoat 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 cafein, $C_8H_{10}N_4O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng natri benzoat, $C_7H_5NaO_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

Định tính
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được trong phần định lượng phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cafein chuẩn đối chiếu.
B. Dùng một dây bạch kim hay đũa thủy tinh nhúng vào dung dịch chế phẩm, đưa vào ngọn lửa không màu, ngọn lửa sẽ nhuộm thành màu vàng.
C. Lấy 0,5 ml dung dịch chế phẩm, thêm vài giọt *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*, sẽ xuất hiện tủa màu hồng.
D. Lấy 5 ml dung dịch chế phẩm, thêm 0,3 ml *acid hydrocloric (TT)*, sẽ xuất hiện tủa trắng.

pH
Từ 6,5 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn
Không quá 0,7 EU/mg, tính theo tổng số mg cafein và natri benzoat ghi trên nhãn (Phụ lục 13.2).

Định lượng
Cafein: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương với khoảng 0,21 g cafein vào một bình gạn nhỏ, thêm 5 ml *nước*, 1 giọt *dung dịch phenolphtalein (TT)* làm chỉ thị và nhỏ từng giọt *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (TT)* tới màu hồng bền vững. Chiết hỗn hợp bằng *cloroform (TT)* ít nhất 3 lần, mỗi lần 20 ml, lọc mỗi dịch chiết cloroform qua phễu lọc đã thấm ướt trước bằng *cloroform (TT)*, cho vào một chén đã cân bì (giữ lại lớp nước để định lượng natri benzoat). Rửa bình gạn, phễu lọc trên với 10 ml *cloroform (TT)* nóng, tập trung vào chén rồi làm bay hơi cloroform trên cách thủy. Thêm 2 ml *ethanol (TT)* vào chén trước khi cloroform bay hơi hết. Tiếp tục làm bay hết dung môi, sấy cắn $C_8H_{10}N_4O_2$ ở 80 °C trong 4 h, để nguội và cân.
Natri benzoat: Cho 75 ml *ether (TT)* và 5 giọt *dung dịch methyl da cam (TT)* làm chỉ thị vào lớp nước thu được ở phần định lượng cafein, chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)*, vừa nhỏ vừa lắc mạnh đến khi xuất hiện màu hồng bền vững trong lớp nước.
1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 14,41 mg $C_7H_5NaO_2$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng trực tiếp.

Loại thuốc
Kích thích thần kinh trung ương, lợi tiểu.

Hàm lượng thường dùng
250 mg cafein và 350 mg natri benzoat trong 1 ml chế phẩm.

CALCI CARBONAT
Calcii carbonas

$CaCO_3$ P.t.I: 100,1

Calci carbonat phải chứa từ 98,5 % đến 100,5 % $CaCO_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước.

Định tính
A. Chế phẩm phải cho phản ứng của carbonat (Phụ lục 8.1)
B. *Dung dịch S*: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 80 ml *acid acetic loãng (TT)*. Sau khi sủi hết bọt, đun sôi dung dịch trong 2 min. Để nguội và pha loãng thành 100 ml bằng *acid acetic loãng (TT)*, lọc qua phễu thủy tinh xốp, dịch lọc là dung dịch S.
0,2 ml dung dịch S phải cho phản ứng của calci (Phụ lục 8.1).
Cắn trên phễu để làm thử nghiệm "Chất không tan trong acid acetic".

Chất không tan trong acid acetic
Không được quá 0,2 %.
Rửa cắn trên phễu thu được khi chuẩn bị dung dịch S 4 lần, mỗi lần với 5 ml *nước* nóng và sấy khô ở nhiệt độ từ 100 °C đến 105 °C trong 1 h, khối lượng cắn còn lại không được lớn hơn 10 mg.

Clorid
Không được quá 0,033 % (Phụ lục 9.4.5).
Pha loãng 3 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Sulfat
Không được quá 0,25 % (Phụ lục 9.4.14).
Pha loãng 1,2 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước cất* và tiến hành thử.

Arsen
Không được quá 4 phần triệu. (Phụ lục 9.4.2).
Lấy 5,0 ml dung dịch S và tiến hành thử theo phương pháp A.

Bari
Thêm 10 ml *dung dịch calci sulfat (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Sau ít nhất 15 min dung dịch thu được không được đục hơn độ đục của một hỗn hợp gồm 10 ml dung dịch S và 10 ml *nước cất*.

Sắt
Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.13).
Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và pha loãng thành 10 ml bằng *nước* để tiến hành thử.

Magnesi và các kim loại kiềm
Không được quá 1,5 %.
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 12 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*, đun sôi trong 2 min và thêm 20 ml *nước*, 1 g *amoni clorid (TT)* và 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)*. Thêm từng giọt *dung dịch amoniac 10 % (TT)* cho đến khi dung dịch chuyển màu và sau đó thêm tiếp 2,0 ml *dung dịch amoniac 10 % (TT)*. Đun đến sôi và thêm 50 ml *dung dịch amoni oxalat 4 % (TT)* nóng. Để yên 4 h, sau đó pha loãng thành 100 ml bằng *nước* và lọc qua phễu lọc phù hợp. Thêm 0,25 ml *acid sulfuric đậm đặc (TT)* vào 50 ml dịch lọc và bay hơi trên cách thủy đến khô. Nung cắn đến khối lượng không đổi ở nhiệt độ 600 °C ± 50 °C. Lượng cắn thu được không được lớn hơn 7,5 mg.

Kim loại nặng
Không được quá 20 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.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 2,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 200 °C ± 10 °C).

Định lượng
Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 3 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 20 ml *nước*. Đun sôi 2 min, để nguội và pha loãng thành 50 ml bằng *nước*. Tiến hành chuẩn độ theo phương pháp định lượng calci bằng chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).
1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 10,01 mg $CaCO_3$.

CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU

Các đặc tính về Sự phân bố theo kích thước tiểu phân và Độ trơn chảy có thể liên quan đến việc sử dụng calci carbonat làm tá dược.

Bảo quản
Trong bao bì kín, ở nơi khô.

Loại thuốc
Kháng acid.

Chế phẩm
Viên nén. Viên nén kết hợp vitamin D.

VIÊN NÉN CALCI VÀ VITAMIN D_3

Tabellae Calcii carbonatis et Vitamini D_3

Là viên nén hay viên bao, chứa calci carbonat và colecalciferol.
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 calci, Ca, từ 85,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng colecalciferol, $C_{27}H_{44}O$, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Cân một lượng bột viên tương ứng với 40 mg calci, thêm 10 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*, có sủi bọt khí. Thêm 10 ml *nước*, lắc kỹ, lọc. Dịch lọc cho các phản ứng đặc trưng của ion calci (Phụ lục 8.1).
B. Trong phần Định lượng colecalciferol, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic colecalciferol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

Định lượng
Định lượng calci: Cân 20 viên (đã loại bỏ lớp vỏ bao, nếu là viên bao), nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg calci, thêm 50 ml *nước* và 5 ml *acid hydrocloric (TT)*. Đun nhẹ tới sôi và tiếp tục đun sôi trong 2 min. Để nguội, thêm 50,0 ml *dung dịch natri edetat 0,05 M (CĐ)*. Trung hòa với *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, thêm 10 ml *dung dịch đệm amoniac pH 10,0 (TT)* và 50 ml *nước*. Chuẩn độ natri edetat thừa bằng *dung dịch kẽm clorid 0,05 M (CĐ)*, dùng *dung dịch đen eriocrom T (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch natri edetat 0,05 M (CĐ)* tương ứng với 2,004 mg Ca.
Định lượng colecalciferol
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Pha động: *Methanol - nước* (97 : 3).
Dung dịch chuẩn: Dung dịch colecalciferol chuẩn trong *methanol (TT)*, có nồng độ chính xác khoảng 20 đơn vị quốc tế/ml.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 2000 đơn vị quốc tế colecalciferol vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml *methanol 90 %*, lắc trong 5 min, rồi để siêu âm 5 min. Thêm *methanol 90 %* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Ly tâm và lọc. Sử dụng dịch lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 264 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng colecalciferol, $C_{27}H_{44}O$, trong viên dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic colecalciferol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ $C_{27}H_{44}O$ của dung dịch chuẩn.
Ghi chú: Phương pháp này không áp dụng cho viên sản xuất từ nguyên liệu vi nang.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Bổ sung calci và vitamin D.

Hàm lượng thường dùng
Calci 500 mg và vitamin D 200 IU.

CALCI CLORID DIHYDRAT
Calcii chloridum dihydricum

$CaCl_2.2H_2O$ P.t.l: 147,0

Calci clorid dihydrat phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $CaCl_2.2H_2O$.

Tính chất
Bột kết tinh trắng, dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).
B. Chế phẩm cho các phản ứng định tính của calci (Phụ lục 8.1).
C. Chế phẩm phải đáp ứng các chỉ tiêu giới hạn trong phần Định lượng.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
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 trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của dung dịch màu chuẩn V_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm
Lấy 10 ml dung dịch S mới pha, thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)*. Nếu dung dịch có màu đỏ, thêm 0,2 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (CĐ)*, dung dịch phải mất màu. Nếu dung dịch không màu, nó phải chuyển sang màu đỏ khi thêm không quá 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (CĐ)*.

Sulfat
Không được quá 0,03 % (Phụ lục 9.4.14).
Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước*.

Nhôm
Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 2 ml *dung dịch amoni clorid 10 % (TT)* và 1 ml *dung dịch amoniac loãng (TT)*. Đun sôi dung dịch. Dung dịch không được vẩn đục hay tạo tủa. Nếu chế phẩm dùng để pha các dung dịch thẩm tách thì nó phải đạt yêu cầu phép thử sau đây thay cho phép thử trên: Tối đa 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.9).
Dung dịch thử: Hòa tan 4 g chế phẩm trong 100 ml *nước*, thêm 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 6,0*.
Dung dịch đối chiếu: Trộn 2 ml *dung dịch nhôm mẫu 2 phần triệu Al (TT)*, 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 6,0* và 98 ml *nước*.
Dung dịch mẫu trắng: Trộn 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 6,0* với 100 ml *nước*.

Bari
Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 1 ml *dung dịch calci sulfat (TT)*. Sau ít nhất 15 min, dung dịch không được đục hơn dung dịch gồm 10 ml dung dịch S và 1 ml *nước*.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 12 ml dung dịch S thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Sắt
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Dùng 10 ml dung dịch S để thử.

Magnesi và các kim loại kiềm
Không được quá 0,5 %.
Lấy 20 ml dung dịch S, thêm 80 ml *nước*, 2 g *amoni clorid (TT)* và 2 ml *dung dịch amoniac 10 % (TT)*. Đun sôi. Rót vào dung dịch đang sôi này một dung dịch đang nóng gồm 5 g *amoni oxalat (TT)* đã hòa tan trong 75 ml *nước*. Để yên trong 4 h. Pha loãng thành 200 ml bằng *nước* rồi lọc. Lấy 100 ml dịch lọc, thêm 0,5 ml *acid sulfuric (TT)*. Bốc hơi cách thủy đến khô rồi nung ở 600 °C đến khối lượng không đổi. Lượng cặn không quá 5 mg.

Định lượng
Hòa tan 0,280 g chế phẩm trong 100 ml *nước* và tiến hành định lượng calci bằng phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).
1 ml *dung dịch Trilon B 0,1 M (CĐ)* tương đương với 14,70 mg $CaCl_2.2H_2O$.

Loại thuốc
Khoáng chất.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM CALCI CLORID 10 %
Injectio Calcii chloridi 10 %

Là dung dịch vô khuẩn của calci 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 calci clorid, $CaCl_2.2H_2O$ từ 95,0 % đến 105,0 % so với hàm lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu. Nếu có màu, không được đậm hơn dung dịch màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Định tính
A. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm vài giọt *dung dịch amoni oxalat 4 % (TT)*, tạo thành tủa trắng, tủa này ít tan trong *dung dịch acid acetic 6 M (TT)*, tan trong *acid hydrocloric (TT)*.
B. Dung dịch chế phẩm cho các phản ứng của clorid (Phụ lục 8.1).

pH
5,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,2 EU/mg calci clorid (Phụ lục 13.2).

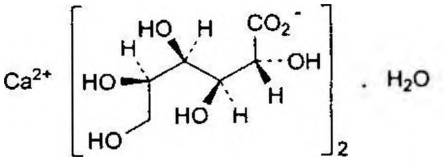
Định lượng
Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương với 0,3 g calci clorid, cho vào bình nón 500 ml, pha loãng với *nước* thành 300 ml. Thêm 6 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)*, 15 mg *hỗn hợp calcon (TT)* làm chỉ thị. Chuẩn độ bằng *dung dịch Trilon B 0,1 M (CĐ)* đến khi màu của dung dịch chuyển từ tím sang xanh hoàn toàn.
1 ml *dung dịch Trilon B 0,1 M (CĐ)* tương đương với 14,7 mg $CaCl_2.2H_2O$.

Bảo quản
Nơi khô mát.

Loại thuốc
Điều trị giảm calci huyết.

Hàm lượng thường dùng
Dung dịch tiêm 10 %.

CALCI GLUCONAT
Calcii gluconas



$C_{12}H_{22}CaO_{14}.H_2O$ P.t.l: 448,4

Calci gluconat là calci D-gluconat monohydrat, phải chứa từ 98,5 % đến 102,0 % $C_{12}H_{22}CaO_{14}.H_2O$.

Tính chất
Bột kết tinh hoặc dạng hạt trắng hoặc gần như trắng, hơi tan trong nước, dễ tan trong nước sôi.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G.*
Dung môi khai triển: Ethyl acetat - amoniac - nước - ethanol 96 % (10 : 10 : 30 : 50).
Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 1 ml *nước*, nếu cần đun nóng trong cách thủy ở 60 °C.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg calci gluconat chuẩn trong 1 ml *nước*, nếu cần đun nóng trong cách thủy ở 60 °C.
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 một khoảng 10 cm. Lấy bản mỏng ra, sấy ở 100 °C trong 20 min. Để nguội. Phun lên bản mỏng *dung dịch kali dicromat 5 % trong dung dịch acid sulfuric 40 % (kl/kl)*. Sau 5 min, quan sát sắc ký đồ. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí, màu sắc và kích thước tương tự vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
B. *Dung dịch S*: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước* đã được đun nóng đến 60 °C và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải cho các phản ứng của calci (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Ở 60 °C, màu của dung dịch S không được đậm hơn màu mẫu V_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2) và sau khi để nguội, dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu số II (Phụ lục 9.2).

Các tạp chất hữu cơ và acid boric
Lấy 0,5 g chế phẩm cho vào một chén sứ đã được tráng trước bằng *acid sulfuric (TT)* và đặt trong nước đá. Thêm 2 ml *acid sulfuric (TT)* đã làm lạnh trước và trộn đều. Không được xuất hiện màu vàng hoặc màu nâu. Thêm 1 ml *dung dịch chromotrop II B (TT)*. Xuất hiện màu tím và không được chuyển sang màu xanh đậm. Dung dịch này không được có màu đậm hơn màu của hỗn hợp gồm 1 ml *dung dịch chromotrop II B (TT)* và 2 ml *acid sulfuric (TT)* đã được làm lạnh trước.

Sacarose và các đường khử
Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 2 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)* và 10 ml *nước*. Đun sôi trong 5 min. Để nguội. Thêm 10 ml *dung dịch natri carbonat 10 % (TT)* và để yên 10 min. Pha loãng với *nước* thành 25 ml và lọc. Lấy 5 ml dịch lọc, thêm 2 ml *thuốc thử Fehling (TT)* và đun sôi trong 1 min. Để yên 2 min. Không được tạo tủa đỏ.

Clorid
Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.5).
Pha loãng 12,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Sulfat
Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.14).
Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *acid acetic (TT)* và 90 ml *nước cất* bằng cách đun nóng.

Magnesi và các kim loại kiềm thổ
Không được quá 0,4 % (Phụ lục 9.4.16).
Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong 100 ml *nước* sôi, thêm 10 ml *dung dịch amoni clorid 10 % (TT)*, 1 ml *amoniac (TT)* và thêm từng giọt 50 ml *dung dịch amoni oxalat 4 % (TT)* nóng. Để yên 4 h, pha loãng thành 200 ml bằng *nước* và lọc. Bốc hơi 100 ml dịch lọc đến khô và nung. Khối lượng cắn thu được không được quá 2 mg.

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 4. Đun nóng dần dần và cẩn thận cho tới khi chế phẩm chuyển hoàn toàn thành khối màu trắng và sau đó nung.
Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 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/g chế phẩm.
Tổng số nấm: Không được quá 10^2 CFU/g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 0,8000 g chế phẩm trong 20 ml *nước* nóng. Để nguội rồi pha loãng thành 300 ml bằng *nước*. Tiến hành định lượng calci bằng phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).
1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 44,84 mg $C_{12}H_{22}CaO_{14}.H_2O$.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Điều trị thiếu calci.

Chế phẩm
Viên nén, viên sủi bọt.

VIÊN NÉN SỦI CALCI GLUCONAT
Tabellae effervescenti Calcii gluconatis

Là viên nén chứa calci gluconat trong hỗn hợp tá dược và chất sủi bọt thích hợp.
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 calci gluconat, $C_{12}H_{22}CaO_{14}.H_2O$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1 g calci gluconat trong 20 ml *nước* nóng, để nguội và lọc. Lấy 0,5 ml dịch lọc, thêm 0,05 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*, xuất hiện màu vàng đậm.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Ethyl acetat - amoniac đậm đặc - nước - ethanol 96 % (10 : 10 : 30 : 50).
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,4 g calci gluconat trong 20 ml *nước*, đun nóng nếu cần trong nồi cách thủy ở 60 °C, để nguội, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg calci gluconat chuẩn trong 1 ml *nước*, đun nóng nếu cần trong cách thủy ở 60 °C.
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 khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, sấy ở 100 °C trong 20 min. Để nguội. Phun lên bản mỏng *dung dịch kali dicromat 5 % trong acid sulfuric 40 %* (theo khối lượng). Sau 5 min, quan sát sắc ký đồ. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
C. Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1 g calci gluconat trong 20 ml *nước* nóng, để nguội và lọc. Dịch lọc cho các phản ứng đặc trưng của ion calci (Phụ lục 8.1).
D. Viên nén sủi bọt khi thêm *nước*.

Định lượng
Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 500 mg calci gluconat vào một chén nung thích hợp. Đốt cẩn thận ở mức độ nhẹ sau đó nung cho đến khi vô cơ hóa hoàn toàn. Để nguội và hòa tan cắn trong 5 ml *acid hydrocloric 2 M (TT)* bằng cách đun nóng nhẹ. Lọc, rửa cắn trên phễu lọc với *nước* và pha loãng hỗn hợp dịch lọc và dịch rửa với *nước* thành 50 ml. Trung hòa với *dung dịch amoniac 5 M (TT)*, dùng *dung dịch đa cam methyl (TT)* làm chỉ thị, thêm 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 8 M (TT)* và định lượng với *dung dịch dinatri edetat 0,05 M (CĐ)*, sử dụng 300 mg *lam hydroxy naphtol (TT)* làm chỉ thị, đến khi dung dịch chuyển màu xanh lam.
1 ml *dung dịch dinatri edetat 0,05 M (CĐ)* tương ứng với 22,42 mg $C_{12}H_{22}CaO_{14}.H_2O$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, nơi khô, thoáng, tránh ánh sáng.

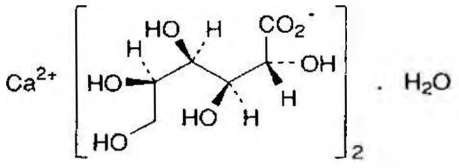
Nhãn
Ghi rõ hòa tan với nước ngay trước khi sử dụng.

Loại thuốc
Thuốc bổ sung calci.

Hàm lượng thường dùng
600 mg.

CALCI GLUCONAT ĐỂ PHA THUỐC TIÊM

Calcii gluconas pro injectione



$C_{12}H_{22}CaO_{14}.H_2O$ P.t.l: 448,4

Calci gluconat để pha thuốc tiêm phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{12}H_{22}CaO_{14}.H_2O$.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc dạng hạt, hơi tan trong nước, dễ tan trong nước sôi.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Ethyl acetat - amoniac đậm đặc - nước - ethanol 96 % (10 : 10 : 30 : 50).
Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 1 ml *nước*, đun nóng nếu cần trong nồi cách thủy ở 60 °C.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg calci gluconat chuẩn trong 1 ml *nước*, đun nóng nếu cần trong cách thủy ở 60 °C.
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 một khoảng 10 cm. Lấy bản mỏng ra, sấy ở 100 °C trong 20 min. Để nguội. Phun lên bản mỏng *dung dịch kali dicromat 5 %* trong *dung dịch acid sulfuric 40 %* (kl/kl). Sau 5 min, quan sát sắc ký đồ. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí, màu sắc và kích thước tương tự vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
B. Dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) cho phản ứng của calci (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Thêm 90 ml *nước* sôi vào 10,0 g chế phẩm và vừa đun sôi vừa khuấy trong vòng 10 s để chế phẩm tan hoàn toàn, pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Ở 60 °C, dung dịch S không được có màu đậm hơn màu của dung dịch mẫu N_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2). Sau khi làm lạnh đến 20 °C, dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2).

pH
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 20,0 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* bằng cách đun nóng trên cách thủy. pH của dung dịch từ 6,4 đến 8,3 (Phụ lục 6.2).

Các tạp chất hữu cơ và acid boric
Lấy 0,5 g chế phẩm cho vào một chén sứ đã được tráng trước bằng *acid sulfuric (TT)* và đặt trong nước đá. Thêm 2 ml *acid sulfuric (TT)* đã làm lạnh trước và trộn đều. Không được xuất hiện màu vàng hoặc màu nâu. Thêm 1 ml *dung dịch chromotrop II B (TT)*. Xuất hiện màu tím và không được chuyển sang màu xanh đậm. Dung dịch này không được có màu đậm hơn hỗn hợp gồm 1 ml *dung dịch chromotrop II B (TT)* và 2 ml *acid sulfuric (TT)* đã được làm lạnh trước.

Oxalat
Không được quá 100 phần triệu.
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 0,212 g *natri carbonat khan (TT)* và 63 mg *natri hydrocarbonat (TT)* trong *nước dùng cho sắc ký (TT)* và pha loãng thành 1000,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *nước dùng cho sắc ký (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *nước dùng cho sắc ký (TT)*, thêm 0,5 ml *dung dịch natri oxalat 0,0152 % trong nước dùng cho sắc ký* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột bảo vệ kích thước (30 mm × 4 mm) được nhồi bằng nhựa trao đổi anion mạnh thích hợp (30 µm đến 50 µm).
Hai cột phân tích, mỗi cột kích thước (25 cm × 4 µm) được nhồi bằng nhựa trao đổi anion mạnh thích hợp (30 µm đến 50 µm).
Cột khử anion - vi màng được mắc nối tiếp với cột bảo vệ và các cột phân tích. Cột khử anion được gắn với vi màng để tách pha động khỏi dung dịch tái sinh chất khử; dung dịch này chảy ngược dòng với pha động với tốc độ 4 ml/min.
Dung dịch tái sinh chất khử là *dung dịch acid sulfuric 0,123 % trong nước dùng cho sắc ký.*
Detector: Điện dẫn.
Tốc độ dòng: 2 ml/min.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch chuẩn 5 lần. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic oxalat trên sắc ký đồ thu được không quá 2,0 %.
Tiêm dung dịch chuẩn, dung dịch thử, mỗi dung dịch 3 lần.
Tính hàm lượng oxalat (phần triệu) bằng công thức:

$$\frac{S_t \times 50}{S_r - S_t}$$

S_t là diện tích trung bình các pic oxalat trên sắc ký đồ của dung dịch thử.
S_r là diện tích trung bình các pic oxalat trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Sacarose và các đường khử
Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 2 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)* và 10 ml *nước*. Đun sôi trong 5 min. Để nguội. Thêm 10 ml *dung dịch natri carbonat 10 % (TT)* và để yên 10 min. Pha loãng với *nước* thành 25 ml và lọc. Lấy 5 ml dịch lọc, thêm 2 ml *thuốc thử Fehling (TT)* và đun sôi trong 1 min. Để yên 2 min. Không được tạo tủa đỏ.

Clorid
Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).
Thêm 5 ml *nước* vào 10 ml dung dịch S đã được lọc trước và tiến hành thử.

Phosphat
Không được quá 100 phần triệu (Phụ lục 9.4.12).
Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 100 ml bằng *nước* để thử.

Sulfat
Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).
Lấy 15 ml dung dịch S đã được lọc để thử. Dùng hỗn hợp gồm 7,5 ml *dung dịch sulfat mẫu 10 phần triệu SO_4 (TT)* và 7,5 ml *nước* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Sắt
Không được quá 5 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Lấy 2,0 g chế phẩm cho vào cốc có mỏ polytetrafluoroethylen dung tích 100 ml. Thêm 5 ml *acid nitric (TT)*. Đun sôi, bay hơi đến gần khô. Thêm 1 ml *dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc (TT)* và lại bay hơi đến gần khô. Lặp lại quá trình xử lý bằng hydrogen peroxyd đến khi thu được dung dịch trong. Dùng 2 ml *acid nitric (TT)* để chuyển toàn bộ dung dịch trên vào bình định mức dung tích 25 ml. Pha loãng thành 25,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*.
Dung dịch mẫu trắng: Chuẩn bị giống như dung dịch thử nhưng dùng 0,65 g *calci clorid tetrahydrat (TT)* thay cho chế phẩm.
Các dung dịch chuẩn: Từ *dung dịch sắt mẫu 20 phần triệu Fe (TT)*, pha loãng bằng *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* để thu được các dung dịch chuẩn.
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 248,3 nm, dùng đèn sắt cathod rỗng làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen. Dùng đèn deuterium để tiến hành hiệu chỉnh đường nền.

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 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Magnesi và các kim loại kiềm
Không được quá 0,4 %.

Lấy 0,5 g chế phẩm, thêm 10 ml *nước* và 1,0 ml *acid acetic loãng (TT)*. Đun sôi nhanh, vừa đun vừa lắc cho đến khi tan hoàn toàn. Thêm vào dung dịch đang sôi 5,0 ml *dung dịch amoni oxalat 4 % (TT)* rồi để yên ít nhất 6 h. Lọc qua phễu lọc thủy tinh xốp (độ xốp 1,6) vào một chén sứ. Bốc hơi cẩn thận dịch lọc đến khô rồi nung. Khối lượng cắn không được quá 2 mg.

Giới hạn nhiễm khuẩn
Tổng số vi sinh vật hiếu khí không quá 10^2 CFU/g chế phẩm, xác định bằng phương pháp đĩa thạch.
Chế phẩm không được có *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa* và *Staphylococcus aureus* (Phụ lục 13.6).

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 167 EU trong 1 g chế phẩm (Phụ lục 13.2).

Định lượng
Hòa tan 0,350 g chế phẩm trong 20 ml *nước* nóng. Để nguội rồi pha loãng thành 300 ml với *nước*. Tiến hành định lượng calci bằng phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5). Dùng 50 mg *hỗn hợp calcon (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch Trilon B 0,1 M (CĐ)* tương đương với 44,84 mg $C_{12}H_{22}CaO_{14}.H_2O$.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Thuốc bổ sung calci.

Chế phẩm
Dùng để pha các chế phẩm thuốc tiêm có chứa calci gluconat.

THUỐC TIÊM CALCI GLUCONAT
Injectio Calcii gluconatis

Là dung dịch vô khuẩn của calci gluconat để pha thuốc tiêm trong nước để pha thuốc tiêm. Không quá 5,0 % lượng calci gluconat có thể được thay thế bằng các muối calci thích hợp làm chất ổn định.
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 calci, Ca, từ 8,5 % đến 9,4 % so với lượng calci gluconat, $C_{12}H_{22}O_{14}Ca.H_2O$, ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Ethyl acetat - amoniac đậm đặc nước - ethanol 96 % (10 : 10 : 30 : 50).
Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm với *nước* để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 20 mg calci gluconat/ml.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg calci gluconat chuẩn trong 1 ml *nước*, đun nóng nếu cần trong cách thủy ở 60 °C.
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 một khoảng 10 cm. Lấy bản mỏng ra, sấy ở 100 °C trong 20 min. Để nguội. Phun lên bản mỏng *dung dịch kali dicromat 5 %* trong *dung dịch acid sulfuric 40 %* (kl/kl). Sau 5 min, quan sát sắc ký đồ. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí, màu sắc và kích thước tương tự vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
B. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm 0,05 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*, xuất hiện màu vàng đậm.
C. Chế phẩm cho các phản ứng đặc trưng của ion calci (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 6,0 đến 8,2 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn
Phải đạt yêu cầu thử nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2).
Nếu cần, pha loãng chế phẩm với *nước BET* để thu được dung dịch có nồng độ 100 mg calci gluconat/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 16,7 EU/ml.

Định lượng
Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 0,5 g calci gluconat, tiến hành định lượng calci bằng phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Bổ sung calci.

Hàm lượng thường dùng
10 %.

CALCI GLYCEROPHOSPHAT
Calcii glycerophosphas

$C_3H_7CaO_6P$ P.t.l: 210,1

Calci glycerophosphat là hỗn hợp với tỷ lệ thay đổi của calci (*RS*)-2,3-dihydroxypropyl phosphat và calci 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl phosphat có thể được ngậm nước, phải chứa từ 18,6 % đến 19,4 % Ca, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột trắng, dễ hút ẩm, hơi tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96%.

Định tính
A. Trộn 1 g chế phẩm với 1 g *kali hydrosulfat (TT)* trong một ống nghiệm được nối với ống thủy tinh. Đun nóng mạnh và dẫn khói trắng bay ra cho tiếp xúc với một mẩu giấy lọc đã được tẩm *dung dịch natri nitroprusiat 1 %* vừa mới pha. Giấy lọc này sẽ xuất hiện màu xanh khi tiếp xúc với *piperidin (TT)*.
B. Nung 0,1 g chế phẩm trong một chén nung. Tẩm ướt cắn bằng 5 ml *acid nitric (TT)* và đun nóng trên cách thủy 1 min. Lọc. Dịch lọc cho phản ứng của ion phosphat (Phụ lục 8.1).
C. Chế phẩm phải cho phản ứng (B) của ion calci (Phụ lục 8.1).

Độ trong của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 1,5 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 150 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu III (Phụ lục 9.2).

Giới hạn acid - kiềm
Thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* vào 100 ml dung dịch S. Không được dùng quá 1,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* hoặc 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* để làm thay đổi màu của chỉ thị.

Acid citric
Lắc 5,0 g chế phẩm với 20 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và lọc. Thêm 0,15 ml *acid sulfuric (TT)* vào dịch lọc và lọc tiếp. Thêm 5 ml *dung dịch thủy ngân (II) sulfat (TT)* vào dịch lọc, đun cho đến sôi. Thêm 0,5 ml *dung dịch kali permanganat 0,32 %* và lại đun đến sôi. Không được có tủa tạo thành.

Glycerin và các chất tan trong ethanol 96 %
Không được quá 0,5 %.
Lắc 1,000 g chế phẩm với 25 ml *ethanol 96 % (TT)* trong 1 min. Lọc. Làm bay hơi dịch lọc cho đến khô trên nồi cách thủy và sấy cắn ở 70 °C trong 1 h. Cắn thu được không được quá 5 mg.

Clorid
Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.4.5).
Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 2 ml *acid acetic (TT)* và 8 ml *nước*, pha loãng thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Phosphat
Không được quá 0,04 % (Phụ lục 9.4.12).
Pha loãng 2,5 ml dung dịch S thành 100 ml bằng *nước* để thử.

Sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.14).
Dùng 15 ml dung dịch S.

Arsen
Không được quá 3 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).
Hòa tan 0,33 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Thử theo phương pháp A.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 3,5 (TT)* và pha loãng với *nước* vừa đủ 20 ml. Lấy 12 ml dung dịch thu được thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Sắt
Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Dùng 0,2 g chế phẩm.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 12,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 150 °C; 4 h).

Định lượng
Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong *nước* và tiến hành định lượng calci bằng phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).
1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 4,008 mg Ca.

Bảo quản
Trong lọ kín.

Loại thuốc
Bổ sung calci.

CALCI HYDROXYD
Calcii hydroxydum

$Ca(OH)_2$ P.t.l: 74,09

Calci hydroxyd phải chứa từ 95,0 % đến 100,5 % $Ca(OH)_2$.

Tính chất
Bột mịn, trắng, thực tế không tan trong nước.

Định tính
A. Thêm 10 ml *nước* và 0,5 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* vào 0,80 g chế phẩm trong cối, trộn đều. Hỗn dịch thu được có màu đỏ. Thêm 17,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*, hỗn dịch trở thành không màu và không sủi bọt. Màu đỏ xuất hiện trở lại khi hỗn hợp trên được nghiền trong 1 min. Thêm tiếp 6 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và nghiền, dung dịch này lại trở thành không màu.
B. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và pha loãng thành 10 ml bằng *nước*. 5 ml dung dịch thu được cho phản ứng của ion calci (Phụ lục 8.1).

Chất không tan trong acid hydrocloric
Không được quá 0,5 %.
Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 30 ml *acid hydrocloric (TT)*. Đun sôi dung dịch và lọc. Rửa cắn với *nước* nóng và nung cắn đến khối lượng không đổi, cân. Khối lượng cắn không được quá 10 mg.

Carbonat
Không được quá 5,0 % $CaCO_3$.
Thêm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 N (CĐ)* vào dung dịch đã được chuẩn độ ở phần Định lượng và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ)*, dùng 0,5 ml *dung dịch da cam methyl (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 N (CĐ)* tương đương với 50,05 mg $CaCO_3$.

Clorid
Không được quá 0,033 % (Phụ lục 9.4.5).
Hòa tan 0,30 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 2 ml *acid nitric (TT)* và 10 ml *nước*, sau đó pha loãng thành 30 ml bằng *nước*. Lấy 15 ml dung dịch thu được tiến hành thử.

Sulfat
Không được quá 0,4 % (Phụ lục 9.4.14).
Hòa tan 0,15 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 10 ml *nước*, sau đó pha loãng thành 60 ml bằng *nước*. Lấy 15 ml dung dịch thu được tiến hành thử.

Arsen
Không được quá 4 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).
Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid hydrocloric đã brom hóa (TT)* và pha loãng thành 50 ml bằng *nước*. Lấy 25 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp A.

Magnesi và các kim loại kiềm
Không được quá 4,0 % (tính theo sulfat).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *acid hydrocloric (TT)* và 40 ml *nước*. Đun sôi, thêm 50 ml *dung dịch acid oxalic 6,3 % (TT)*. Trung hòa với *amoniac (TT)* và pha loãng thành 200 ml bằng *nước*. Để yên 1 h và lọc qua dụng cụ lọc thích hợp. Lấy 100 ml dịch lọc, thêm 0,5 ml *acid sulfuric (TT)*, bốc hơi cẩn thận đến khô và nung đến khối lượng không đổi. Khối lượng cắn không được quá 20 mg.

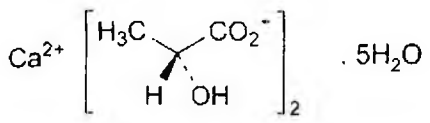
Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)* và bốc hơi đến khô trên cách thủy. Hòa tan cắn trong 20 ml *nước* và lọc.
Lấy 12 ml dịch lọc tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch ion chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Định lượng
Cân 1,500 g chế phẩm chuyển vào cối, thêm 25 ml *nước* và 0,5 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)*. Vừa nghiền đều chế phẩm trong cối vừa chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 1 N (CĐ)* cho đến khi màu đỏ biến mất. Dung dịch sau khi định lượng được dùng để thử carbonat.
1 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 N (CĐ)* tương đương với 37,05 mg $Ca(OH)_2$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Kháng acid.

CALCI LACTAT PENTAHYDRAT
Calcii lactas pentahydricus



và đồng phân đối quang

$C_6H_{10}CaO_6.5H_2O$ P.t.l (dạng khan): 218,2

Calci lactat pentahydrat là calci bis-2-hydroxy-propanoat hoặc hỗn hợp của calci (2*R*)-, (2*S*)- và (2*RS*)-2-hydroxypropanoat pentahydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_6H_{10}CaO_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột dạng hạt hoặc tinh thể trắng hoặc gần như trắng, lên hoa nhẹ. Tan trong nước, dễ tan trong nước sôi, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Mất khối lượng do làm khô.
B. Chế phẩm phải cho phản ứng của ion lactat và phản ứng (B) của ion calci (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 7,1 g chế phẩm (tương đương với 5,0 g chế phẩm đã làm khô) trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* bằng cách đun nóng, để nguội và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm
Thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* và 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* vào 10 ml dung dịch S. Dung dịch thu được phải không màu. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* để làm chuyển màu của chỉ thị sang hồng không quá 2,0 ml.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 0,75 g *calci phosphat monohydrat (TT)* trong 20 ml *nước*. Thêm 1,0 ml *acid phosphoric (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*. pH của dung dịch là 2,2. Nếu cần, điều chỉnh pH bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 25 mg *calci lactat (TT)* và 25 mg *2-hydroxybutyrat natri (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (30 cm × 7,8 mm) được nhồi nhựa trao đổi cation mạnh dùng cho sắc ký (dạng calci) (8 µm).
Nhiệt độ cột: 85 °C.
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 215 nm.
Tốc độ dòng: 0,4 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp hai lần thời gian lưu của acid lactic.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối phân giải, độ phân giải giữa pic của acid lactic (thời gian lưu khoảng 24,3 min) và pic của tạp chất acid (2*RS*)-2-hydroxybutanoic (thời gian lưu tương đối so với pic của acid lactic là 1,16) ít nhất là 4.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Diện tích của pic tương ứng với tạp chất acid (2*RS*)-2-hydroxybutanoic sau khi nhân với hệ số hiệu chỉnh là 0,6 không được quá 0,4 lần diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).
Diện tích của bất cứ pic phụ nào không được quá 0,2 lần diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).
Tổng diện tích của các pic phụ ngoài pic của acid lactic không được vượt quá diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %) và các pic có thời gian lưu nhỏ hơn 14 min.

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 0,04 % (Phụ lục 9.4.14).
Pha loãng 7,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Bari
Thêm 1 ml *dung dịch calci sulfat (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Để yên 15 min. Dung dịch trên không được đục hơn dung dịch chứa 1 ml *nước* và 10 ml dung dịch S.

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương với 2,0 g chế phẩm đã làm khô 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.

Sắt
Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Pha loãng 4,0 ml dung dịch S thành 10 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Muối magnesi và các kim loại kiềm
Không được quá 1 %.
Thêm 20 ml *nước*, 2 g *amoni clorid (TT)* và 2 ml *dung dịch amoniac loãng (TT)* vào 20 ml dung dịch S. Đun đến sôi và thêm nhanh 40 ml *dung dịch amoni oxalat 4 % (TT)* đang nóng. Để yên trong 4 h, pha loãng đến 100 ml bằng *nước* và lọc. Thêm 0,5 ml *acid sulfuric (TT)* vào 50,0 ml dịch lọc, bốc hơi đến khô và nung cẩn đến khối lượng không đổi ở 600 °C. Cắn thu được không quá 5 mg.

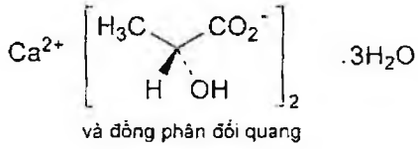
Mất khối lượng do làm khô
Từ 22,0 % đến 27,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 125 °C).

Định lượng
Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương với 0,200 g chế phẩm đã làm khô trong *nước* và pha loãng thành 300 ml bằng *nước*. Tiến hành định lượng calci bằng phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).
1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 21,82 mg $C_6H_{10}CaO_6$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Điều trị thiếu calci.

CALCI LACTAT TRIHYDRAT
Calcii lactas trihydricus



và đồng phân đối quang

$C_6H_{10}CaO_6.3H_2O$ P.t.l (dạng khan): 218,2

Calci lactat trihydrat là calci bis-2-hydroxypropanoat hoặc hỗn hợp của calci (2*R*)-, (2*S*)- và (2*RS*)-2-hydroxypropanoat trihydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_6H_{10}CaO_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột dạng hạt hoặc tinh thể trắng hoặc gần như trắng. Tan trong nước, dễ tan trong nước sôi, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Mất khối lượng do làm khô.
B. Chế phẩm phải cho phản ứng của ion lactat và phản ứng (B) của ion calci (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 6,2 g chế phẩm (tương đương với 5,0 g chế phẩm đã làm khô) trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* bằng cách đun nóng, để nguội và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm
Thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* và 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* vào 10 ml dung dịch S. Dung dịch thu được phải không màu. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* để làm chuyển màu của chỉ thị sang hồng không quá 2,0 ml.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 0,75 g *calci phosphat monohydrat* trong 20 ml *nước*. Thêm 1,0 ml *acid phosphoric (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*. pH của dung dịch là 2,2. Nếu cần, điều chỉnh pH bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 25 mg *calci lactat (TT)* và 25 mg *natri 2-hydroxybutyrat (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (30 cm × 7,8 mm) được nhồi *nhựa trao đổi cation mạnh dùng cho sắc ký* (dạng calci) (8 µm).
Nhiệt độ cột: 85 °C.
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 215 nm.
Tốc độ dòng: 0,4 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của acid lactic.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic của acid lactic (thời gian lưu khoảng 24,3 min) và pic của tạp acid (2RS)-2-hydroxybutanoic (thời gian lưu tương đối so với pic của acid lactic là 1,16) ít nhất là 4.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Diện tích của pic tương ứng với tạp chất acid (2RS)-2-hydroxybutanoic sau khi nhân với hệ số hiệu chỉnh là 0,6 không được quá 0,4 lần diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).
Diện tích của bất cứ pic phụ nào khác đều không được quá 0,2 lần diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).
Tổng diện tích của các pic phụ ngoài pic của acid lactic không được vượt quá diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %) và các pic có thời gian lưu nhỏ hơn 14 min.

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 0,04 % (Phụ lục 9.4.14).
Pha loãng 7,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Bari
Thêm 1 ml *dung dịch calci sulfat (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Để yên 15 min. Dung dịch trên không được đục hơn dung dịch chứa 1 ml *nước* và 10 ml dung dịch S.

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương với 2,0 g chế phẩm đã làm khô trong vừa đủ 20 ml *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.

Sắt
Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Pha loãng 4,0 ml dung dịch S thành 10 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Muối của magnesi và các kim loại kiềm
Không được quá 1 %.
Thêm 20 ml *nước (TT)*, 2 g *amoni clorid (TT)* và 2 ml *dung dịch amoniac loãng (TT)* vào 20 ml dung dịch S. Đun đến sôi và thêm nhanh 40 ml *dung dịch amoni oxalat 4 % (TT)* đang nóng. Để yên trong 4 h, pha loãng thành 100 ml bằng *nước* và lọc. Thêm 0,5 ml *acid sulfuric (TT)* vào 50,0 ml dịch lọc, bốc hơi đến khô và nung cẩn đến khối lượng không đổi ở 600 °C. Cắn thu được không quá 5 mg.

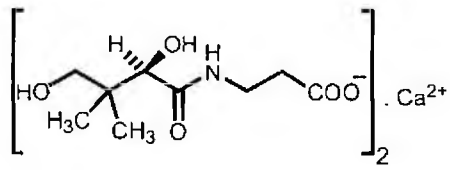
Mất khối lượng do làm khô
Từ 15,0 % đến 20,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 125 °C).

Định lượng
Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương với 0,200 g chế phẩm đã làm khô trong *nước* và pha loãng thành 300 ml bằng *nước*. Tiến hành định lượng calci bằng phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).
1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 21,82 mg $C_6H_{10}CaO_6$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Điều trị thiếu calci.

CALCI PANTOTHENAT
Calcii pantothenas



$C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$ P.t.l: 476,5

Calci pantothenat là calci bis[(*R*)-3-(2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutyramido)propionat], phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột trắng, hơi hút ẩm. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong ether.

Định tính
A. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.
B. Trong phần Acid 3-aminopropionic, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
C. Thêm 1 ml dung *dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và 0,1 ml *dung dịch đồng sulfat 12,5 % (TT)* vào 1 ml dung dịch S. Màu xanh xuất hiện.
D. Chế phẩm phải cho phản ứng của ion calci (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 dioxyd (TT)* và pha loãng thành 100 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 phải từ 6,8 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng
Từ +25,5° đến +27,5°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Dùng dung dịch S để đo.

Acid 3-aminopropionic
Không được quá 0,5 %.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Nước - ethanol (35 : 65).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg calci pantothenat chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg *acid 3-aminopropionic (TT)* trong *nước* và thêm *nước* vừa đủ 50 ml.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên và triển khai bản mỏng tới khi dung dịch đi được 12 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí và phun *dung dịch ninhydrin (TT)*. Sấy ở 110 °C trong 10 min. Bất kỳ vết phụ nào tương ứng với acid 3-aminopropionic trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) cũng không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

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.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 12 ml dung dịch S tiến hành 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 3,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Định lượng
Hòa tan 0,180 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 6.12).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 23,83 mg $C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

CALCI PHOSPHAT
Calcii phosphas

Chế phẩm là hỗn hợp các loại calci phosphat, chứa từ 35,0 % đến 40,0 % Ca.

Tính chất
Bột trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong *acid hydrocloric loãng (TT)* và *acid nitric loãng (TT)*.

Định tính
A. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid nitric 25 % (t/t) (TT)*. Lấy 2 ml dung dịch thu được, thêm 2 ml *dung dịch amoni molybdat (TT)*, sẽ xuất hiện tủa vàng.
B. Nung 0,2 g chế phẩm trong chén sứ, để nguội. Thêm 0,5 ml *dung dịch bạc nitrat 4,25 % (TT)*, hỗn hợp sẽ có màu vàng.
C. Chế phẩm cho phản ứng (A) của ion calci (Phụ lục 8.1). Lọc trước khi thêm *dung dịch kali ferocyanid (TT)*.

Clorid
Không được quá 0,15 % (Phụ lục 9.4.5).
Hòa tan 0,22 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 1 ml *acid nitric đậm đặc (TT)* và 10 ml *nước*, pha loãng thành 100 ml bằng *nước*. Lấy 15 ml dung dịch thu được và tiến hành thử.

Fluorid
Không được quá 75 phần triệu.
Phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2) dùng điện cực chỉ thị chọn lọc fluorid và điện cực so sánh bạc - bạc clorid.
Dung dịch thử: Trong bình định mức 50 ml, hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, thêm 5,0 ml *dung dịch fluorid mẫu 1 phần triệu F (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Lấy 20,0 ml dung dịch trên, thêm 20,0 ml *đệm hiệu chỉnh lực ion toàn phần (TT)* và 3 ml *dung dịch natri acetat khan 8,2 %*. Điều chỉnh đến pH 5,2 bằng *amoniac đậm đặc (TT)* và thêm *nước* thành 50,0 ml.
Các dung dịch chuẩn: Lấy 5,0 ml; 2,0 ml; 1,0 ml, 0,5 ml và 0,25 ml *dung dịch fluorid mẫu 10 phần triệu F (TT)*, thêm 20,0 ml *đệm hiệu chỉnh lực ion toàn phần (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *nước*.
Tiến hành đo trên 20,0 ml mỗi dung dịch. Tính nồng độ fluorid bằng cách sử dụng đường cong chuẩn có tính đến lượng fluorid đã cho thêm vào dung dịch thử.

Sulfat
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.4.14).
Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong 20 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*. Nếu dung dịch không trong, lọc. Thêm từng giọt *dung dịch amoniac 10 % (TT)* đến khi có tủa tạo thành. Hòa tan tủa bằng cách thêm *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và pha loãng thành 50 ml bằng *nước*.
Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 25 ml bằng *nước*. Lấy 15 ml dung dịch thu được tiến hành thử.

Arsen
Không được quá 4 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).
Lấy 5 ml dung dịch S tiến hành thử theo phương pháp A.

Kim loại nặng
Không được quá 30 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Pha loãng 13 ml dung dịch S 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.

Sắt
Không được quá 0,04 % (Phụ lục 9.4.13).
Pha loãng 0,5 ml dung dịch S thành 10 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Chất không tan trong acid
Không được quá 0,2 %.

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *acid hydrocloric đậm đặc (TT)* và 30 ml *nước*. Lọc, rửa cắn bằng *nước* và sấy cắn đến khối lượng không đổi ở 100 °C đến 105 °C. Cắn thu được không được quá 10 mg.

Mất khối lượng do nung

Không được quá 8,0 %.

Lấy 1,000 g chế phẩm, nung ở 800 °C ± 50 °C trong 30 min.

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 1 ml *acid hydrocloric 25% (TT)* và 5 ml *nước*. Thêm 25,0 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* và pha loãng thành 200 ml bằng *nước*. Điều chỉnh đến pH 10,0 bằng *amoniac đậm đặc (TT)*. Thêm 10 ml *dung dịch đệm amoni clorid pH 10,0 (TT)* và vài miligam *hỗn hợp đen eriocrom T (TT)*. Chuẩn độ natri edetat thừa bằng *dung dịch kẽm sulfat 0,1 M (CĐ)* đến khi màu chuyển từ xanh lam sang tím.

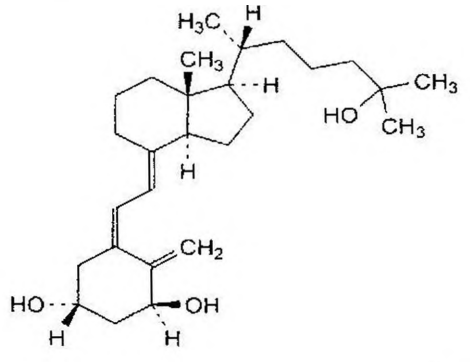
1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 4,008 mg Ca.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

CALCITRIOL

Calcitriolum



$C_{27}H_{44}O_3$ P.t.l: 416,6

Calcitriol là (5*Z*,7*E*)-9,10 secocolesta-5,7,10(19)-trien-1α-3β,25-triol, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{27}H_{44}O_3$.

Tính chất

Tinh thể trắng hoặc gần như trắng, dễ biến đổi khi tiếp xúc với không khí, nhiệt độ và ánh sáng. Trong dung dịch, tùy thuộc vào nhiệt độ và thời gian mà có thể xảy ra hiện tượng đồng phân hóa thuận nghịch thành pre-calcitriol. Dễ tan trong ethanol 96 %, tan trong dầu béo, thực tế không tan trong nước.

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 calcitriol chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Tiến hành nhanh, tránh ánh sáng trực tiếp và không khí.

Pha động: *Dung dịch tris(hydroxymethyl)aminomethan 0,1 %* đã được điều chỉnh đến pH từ 7,0 đến 7,5 bằng hỗn hợp *acid phosphoric - acetonitril* (45 : 55).

Dung dịch thử: Hòa tan (không đun nóng) 1,00 mg chế phẩm trong 10,0 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan (không đun nóng) 1,00 mg calcitriol chuẩn trong 10,0 ml pha động.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Đun nóng 2 ml dung dịch đối chiếu (1) ở nhiệt độ 80 °C trong 30 min.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian lưu tương đối so với pic calcitriol (thời gian lưu khoảng 14 min): Tạp chất C khoảng 0,4; pic pre-calcitriol khoảng 0,88; tạp chất A khoảng 0,95; tạp chất B khoảng 1,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), số đĩa lý thuyết tính trên pic calcitriol không được nhỏ hơn 10 000. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic pre-calcitriol và pic calcitriol ít nhất là 3,5.

Giới hạn:

Áp dụng quy trình chuẩn hóa để tính phần trăm các tạp chất nếu có.

Tạp chất A, B, C: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,5 %.

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

Tổng tạp: Không được quá 1,0 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: (5*E*,7*E*)-9,10-secocolesta-5,7,10(19)-trien-1α,3β,25-triol (*trans*-calcitriol).

Tạp chất B: (5*Z*,7*E*)-9,10-secocolesta-5,7,10(19)-trien-1β,3β,25-triol (1β-calcitriol).

Tạp chất C: (6a*R*,7*R*,9a*R*)-11-[(3*S*,5*R*)-3,5-dihydroxy-2-methylcyclohex-1-enyl]-7-[(1*R*)-5-hydroxy-1,5-dimethylhexyl]-6a-methyl-2-phenyl-5,6,6a,7,8,9,9a,11-octahydro-1*H*,4a*H*-cyclopenta[*f*][1,2,4]triazolo[1,2-*a*]cinnolin-1,3(2*H*)-dion (sản phẩm cộng triazolin của pre-calcitriol).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1). Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic calcitriol trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1) thu được từ 6 lần tiêm không được lớn hơn 1,0 %.
Tính hàm lượng phần trăm của $C_{27}H_{44}O_3$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{27}H_{44}O_3$ trong calcitriol chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín chứa khí nitrogen, tránh ánh sáng và ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.
Khi đã mở phải dùng ngay.

Loại thuốc
Vitamin D.

Chế phẩm
Nang.

NANG MỀM CALCITRIOL
Molles capsulae calcitrioli

Là nang mềm chứa dung dịch calcitriol trong dầu không bay hơi.
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 calcitriol, $C_{27}H_{44}O_3$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic calcitriol của dung dịch chuẩn.

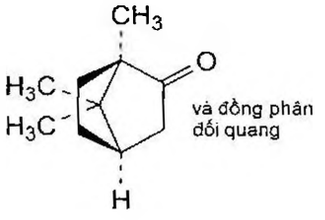
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: hexan - tetrahydrofuran - ethanol (59: 40 : 1).
Dung dịch thử: Trộn đều dung dịch thuốc trong nang của ít nhất 20 nang. Cân chính xác một lượng dung dịch thuốc trong nang tương ứng với 5 µg calcitriol và chuyển vào bình định mức nâu dung tích 10 ml, thêm pha động vừa đủ và lắc đều.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch 0,5 µg/ml của calcitriol chuẩn trong pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh A (5 µm) (Lichrosorb Si60 là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 100 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng calcitriol, $C_{27}H_{44}O_3$, trong nang dựa vào diện tích pic calcitriol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{27}H_{44}O_3$ của calcitriol chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Vitamin D.

Hàm lượng thường dùng
0,25 µg; 0,5 µg.

CAMPHOR RACEMIC
Camphora racemica
Long não racemic



$C_{10}H_{16}O$ P.t.l: 152,2

Camphor là (1*RS*,4*RS*)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hexan-2-on.

Tính chất
Bột kết tinh hoặc phiến trắng hoặc gần như trắng, khối kết tinh không màu. Thăng hoa ngay ở nhiệt độ thường. Khó tan trong nước, rất tan trong ethanol 96 % và ether dầu hỏa (khoảng sôi từ 50 °C đến 70 °C). Dễ tan trong dầu béo, rất khó tan trong glycerol.
Khi tiến hành các phép thử sau đây phải cân chế phẩm nhanh.

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 camphor racemic chuẩn. Chuẩn bị mẫu trong dầu parafin.
B. Điểm chảy: Từ 172 °C đến 180 °C (Phụ lục 6.7).
C. Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 30 ml *methanol (TT)*. Thêm 1,0 g *hydroxylamin hydroclorid (TT)* và 1,0 *natri acetat khan (TT)*. Đun sôi hồi lưu trong 2 h. Để nguội và thêm 100 ml *nước*, tủa tạo thành. Lọc và rửa tủa với 10 ml *nước* và kết tinh lại bằng 10 ml hỗn hợp *ethanol 96 % - nước* (4 : 6). Nhiệt độ nóng chảy của tinh thể thu

được, sau khi đã được sấy khô trong chân không, phải từ 118 °C đến 121 °C.
D. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong 10 ml *ethanol 96 % (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).

Giới hạn acid - kiềm
Thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT_1)* vào 10 ml dung dịch S, dung dịch phải không màu. Màu phải chuyển sang hồng, khi thêm không quá 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ).*

Góc quay cực
Từ -0,15° đến +0,15° (Phụ lục 6.4).
Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *hexan (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg chế phẩm và 50 mg *bornyl acetat (TT)* trong *hexan (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng *hexan (TT).*
Điều kiện sắc ký:
Cột (2 m × 2 mm) được nhồi *diatomit dùng cho sắc ký khí* đã được tẩm 10 % (kl/kl) *macrogol 20 000.*
Khí mang: *Nitrogen dùng cho sắc ký.*
Tốc độ dòng: 30 ml/min.
Nhiệt độ cột là 130 °C. Nhiệt độ buồng tiêm và detector là 200 °C.
Detector: Ion hóa ngọn lửa.
Thể tích tiêm: 1 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký gấp 3 lần thời gian lưu của camphor.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của camphor và pic của bornyl acetat ít nhất là 1,5. Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2), tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 5 đối với pic chính.
Giới hạn:
Tạp chất bất kỳ: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 % diện tích pic chính.
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 % diện tích pic chính.
Bỏ qua những pic có diện tích bằng diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Halogen
Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.5).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *2-propanol (TT)* trong bình chưng cất. Thêm 1,5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT),* 50 mg *hợp kim nhôm - nickel (TT).* Đun trên cách thủy đến khi 2-propanol bay hơi hoàn toàn. Để nguội và thêm 5 ml *nước.* Khuấy đều và lọc qua giấy lọc ướt đã được rửa bằng *nước* đến khi hết clorid. Pha loãng dịch lọc thành 10,0 ml bằng *nước.* Thêm từng giọt *acid nitric (TT)* vào 5,0 ml dung dịch thu được đến khi tủa tạo thành tan trở lại và pha loãng thành 15 ml bằng *nước.* Dung dịch thu được phải đáp ứng phép thử giới hạn clorid.

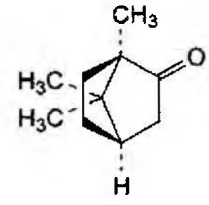
Nước
Hòa tan 1 g chế phẩm trong 10 ml *ether dầu hỏa (50 °C đến 70 °C) (TT).* Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2).

Cắn sau khi bay hơi
Không được quá 0,05 %.
Để bay hơi 2,0 g chế phẩm trên cách thủy và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Khối lượng cắn còn lại không được quá 1 mg.

Bảo quản
Trong bao bì kín, để nơi khô mát.

Loại thuốc
Thuốc kích thích da, giảm đau, chống ngứa.

CAMPHOR THIÊN NHIÊN
Camphora
Long não thiên nhiên



$C_{10}H_{16}O$ P.t.l: 152,2

Camphor là (1*R*,4*R*)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-on.

Tính chất
Bột kết tinh hoặc phiến trắng hoặc gần như trắng, khối kết tinh không màu. Thăng hoa ngay ở nhiệt độ thường. Khó tan trong nước, rất tan trong ethanol 96 % và ether dầu hỏa (khoảng sôi từ 50 °C đến 70 °C). Dễ tan trong dầu béo, rất khó tan trong glycerol.
Khi tiến hành các phép thử sau phải cân chế phẩm nhanh.

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 phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của camphor racemic chuẩn.
B. Điểm chảy từ 175 °C đến 179 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 30 ml *methanol (TT)*. Thêm 1,0 g *hydroxylamin hydroclorid (TT)* và 1,0 *natri acetat khan (TT)*. Đun sôi hồi lưu trong 2 h. Để nguội và thêm 100 ml *nước*. Tủa tạo thành, lọc và rửa tủa với 10 ml *nước* và kết tinh lại bằng 10 ml hỗn hợp *ethanol 96 % - nước* (4 : 6). Sấy khô tinh thể trong chân không. Nhiệt độ nóng chảy của tinh thể thu được phải từ 118 °C đến 121 °C.
D. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong 10 ml *ethanol 96 % (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).

Giới hạn acid - kiềm
Thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT_1)* vào 10 ml dung dịch S, dung dịch phải không màu. Màu phải chuyển sang hồng, khi thêm không quá 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*

Góc quay cực riêng
Từ +41,0° đến +44,0° (Phụ lục 6.4).
Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Dung dịch thử: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *heptan (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *heptan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 10,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng *heptan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 0,50 g *borneol (TT)* trong *heptan (TT)* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với *heptan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 50 mg *linalol (TT)* và 50 mg *bornyl acetat (TT)* trong *heptan (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột (30 m × 0,25 mm) được phủ pha tĩnh *macrogol 20 000* (0,25 µm).
Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký*.
Tỷ lệ chia dòng: 1 : 70.
Tốc độ dòng: 45 cm/s.
Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 10	50
	10 - 35	50 → 100
	35 - 45	100 → 200
	45 - 55	200
Buồng tiêm		220
Detector		250

Detector: Ion hóa ngọn lửa.
Thể tích tiêm: 1 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của bornyl acetat với pic của linalol ít nhất là 3,0.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Borneol: Diện tích pic borneol không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (2,0 %).
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) (0,5 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất khác không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (4,0 %).
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: 2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en (β-pinen).
Tạp chất B: 2,2-Dimethyl-3-methylenebicyclo[2.2.1]heptan (camphen).
Tạp chất C: 6,6-Dimethyl-2-methylenebicyclo[3.1.1]heptan (β-pinen).
Tạp chất D: 1,3,3-Trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octan (cineol).
Tạp chất E: 1,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-on (fenchon).
Tạp chất F: *exo*-1,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (fenchol).
Tạp chất G: *exo*-2,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (camphen hydrat).
Tạp chất H: *endo*-2,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (methylcamphenilol).
Tạp chất I: *exo*-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (*exo*-borneol).
Tạp chất J: *endo*-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (*endo*-borneol).

Halogen
Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.5).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *2-propanol (TT)* trong bình chưng cất. Thêm 1,5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*, 50 mg *hợp kim nhôm - nickel (TT)*. Đun trên cách thủy đến khi 2-propanol bay hơi hoàn toàn. Để nguội và thêm 5 ml *nước*. Khuấy đều và lọc qua giấy lọc ướt đã được rửa bằng *nước* đến khi hết clorid. Pha loãng dịch lọc thành 10,0 ml bằng *nước*. Thêm từng giọt *acid nitric (TT)* vào 5,0 ml dung dịch thu được đến khi tủa tạo thành tan trở lại và pha loãng thành 15 ml bằng *nước*. Dung dịch thu được phải đáp ứng phép thử giới hạn clorid.

Nước
Hòa tan 1 g chế phẩm trong 10 ml *ether dầu hỏa (50 °C đến 70 °C) (TT)*. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2).

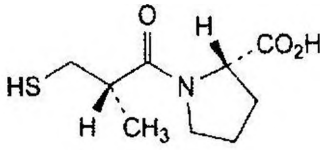
Cắn sau khi bay hơi
Không được quá 0,05 %.
Để bay hơi 2,0 g chế phẩm trên cách thủy và sấy khô ở nhiệt độ từ 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Cắn còn lại không được quá 1 mg.

Bảo quản
Trong bao bì kín, để nơi khô mát.

Ghi chú
Tương kỵ: Tạo hỗn hợp chảy lỏng (hỗn hợp lỏng, đặc sệt, trong suốt) với phenol, menthol, thymol, salol, naphthol, resorcin, pyrocatechol, pyrogalol, acid salicylic, phenylsalicylat, cloral hydrat, antipirin ...

Loại thuốc
Thuốc kích thích da, giảm đau, chống ngứa.

CAPTOPRIL
Captoprilum



$C_9H_{15}NO_3S$ P.t.l: 217,3

Captopril là acid (2*S*)-1-[(2*S*)-2-methyl-3-sulphanyl-propanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic, phải chứa từ 98,0 % đến 101,5 % $C_9H_{15}NO_3S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, tan trong nước, dễ tan trong methanol và methylen clorid, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 0,5 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
Từ 2,0 đến 2,6 (Phụ lục 6.2).
Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng
Từ -132° đến -127°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất F
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Dung dịch thuốc thử: Thêm từng giọt 2,8 ml *acetyl clorid (TT)* vào 17,2 ml *methanol khan (TT)* ở 0 °C và trộn đều. Để ở nhiệt độ phòng 20 min trước khi sử dụng.
Dung dịch thử: Thêm 1,0 ml dung dịch thuốc thử vào một lọ chứa 20,0 mg chế phẩm. Trộn đều và đun nóng ở 60 °C trong 30 min. Bay hơi đến khô dưới luồng khí nitơ. Hòa tan cắn trong 0,5 ml *ethyl acetat (TT)*, thêm 0,5 ml *anhydrid pentafloropropionic (TT)*. Trộn đều và đun nóng ở 60 °C trong 30 min. Bốc hơi đến khô dưới luồng khí nitrogen và hòa tan cắn trong 1,0 ml *butyl acetat (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan captopril chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất F) có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml dung dịch thuốc thử. Tiến hành như mô tả ở phần Dung dịch thử.
Dung dịch đối chiếu (2): Trộn 0,25 ml dung dịch đối chiếu (1) và 0,75 ml *butyl acetat (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột silica nung chảy (25 m × 0,32 mm) được phủ pha tĩnh *poly(dimethyl)(diphenyl)siloxan* (độ dày phim 1 µm).
Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký.*
Tỷ lệ chia dòng: 1 : 20.
Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.
Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 10	200
	10 - 14	200 → 240
	14 - 34	240
Buồng tiêm		270
Detector		300

Detector: Ion hóa ngọn lửa.
Thể tích tiêm: 1 µl.
Cách tiến hành:
Thời gian lưu tương đối so với captopril (thời gian lưu khoảng 6 min): tạp chất F khoảng 0,96.
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 F với pic của captopril ít nhất là 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số tín hiệu trên nhiễu của pic tạp chất F ít nhất là 10.
Tính hàm lượng phần trăm tạp chất F theo công thức sau:

$$\frac{A}{A+B} \times 100$$

Trong đó:
A là diện tích pic của tạp chất F;
B là diện tích pic của captopril trong sắc ký đồ của dung dịch thử.
Giới hạn:
Tạp chất F: Không được quá 0,2 %.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acid phosphoric - nước (0,08 : 100).

Pha động B: Acid phosphoric - acetonitril (TT_1) - nước (0,08 : 50 : 50).

Hỗn hợp dung môi: Acid phosphoric - acetonitril (TT_1) - nước (0,08 : 10 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 4,0 mg tạp chất J chuẩn của captopril; 5,0 mg tạp chất B chuẩn của captopril; 5,0 mg tạp chất C chuẩn của captopril và 5,0 mg tạp chất D chuẩn của captopril trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Chuẩn bị dung dịch ngay trước khi dùng.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg chế phẩm và 5 mg tạp chất E chuẩn của captopril trong *actonitril (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 4,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Lấy 1,0 ml dung dịch thử vào bình định mức và thêm 230 µl *dung dịch iod 0,05 M (TT)*. Nếu dung dịch vẫn có màu, nhỏ từng giọt *dung dịch natri thiosulfat 0,1 M (TT)* đến khi dung dịch thành không màu và pha loãng thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi (dung dịch thu được có chứa tạp chất A).

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử 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.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (10 µm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 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	90	10
5 - 20	90 → 50	10 → 50
20 - 45	50	50

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic các tạp chất B, C, D và J; sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất E; sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với captopril (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất C khoảng 0,6; tạp chất D khoảng 0,8; tạp chất E khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,17; tạp chất J khoảng 1,22; tạp chất A khoảng 1,7.

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 B với pic của tạp chất J ít nhất là 1,5; trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất E với pic của captopril ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (1,0 %).

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

Tạp chất B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,15 %).

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 (4) (0,10 %).

Tổng tất cả các tạp chất không được quá 1,2 %.

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 (4) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 1,1'-[disulfandiylbis[(2*S*)-2-methyl-1-oxopropan-3,1-diyl]]bis[(2*S*)-pyrolidin-2-carboxylic] (captopril disulfid).

Tạp chất B: Acid (2*S*)-1-[(2*S*)-3-bromo-2-methylpropanoyl] pyrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất C: Acid (2*RS*)-2-methyl-3-sulfanylpropanoic.

Tạp chất D: Acid (2*RS*)-3-bromo-2-methylpropanoic.

Tạp chất E: Acid (2*S*)-1-(2-methylpropanoyl)pyrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất F: (2*S*)-1-[(2*R*)-2-methyl-3-sulfanylpropanoyl]pyrolidin-2-carboxylic (*epi*-captopril).

Tạp chất G: Acid (2*RS*)-3-(acetylsulfanyl)-2-methylpropanoic.

Tạp chất H: Acid (2*S*)-1-[(2*S*)-3-[[(2*R*)-3-(acetylsulfanyl)-2-methylpropanoyl]sulfanyl]-2-methylpropanoyl]pyrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất I: Acid (2*S*)-1-[(2*S*)-3-[[[(2*S*)-1-[(2S)-2-methyl-3-sulfanylpropanoyl]pyrolidin-2-yl]carbonyl]sulfanyl]-2-methylpropanoyl]pyrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất J: Acid (2*S*)-1-[(2*S*)-3-(acetylsulfanyl)-2-methylpropanoyl]pyrolidin-2-carboxylic (acetylcaptopril).

Tạp chất L: Acid 1,1'-[methylenbis[sulfandiyl[(2*S*)-2-methyl-1-oxopropan-3,1-diyl]]]bis[(2*S*)- pyrolidin-2-carboxylic].

Tạp chất M: Acid (2*S*)-1-[(2*S*)-3-[[(2S)-2-carboxypropyl] disulfanyl]-2-methylpropanoyl]pyrolidin-2-carboxylic.

Tạp chất N: Acid 3,3'-disulfandiylbis[(2*S*)-2-methylpropanoic].

Tạp chất O: Acid 1,1'-[propan-2,2-diylbis[sulfandiyl[(2*S*)-2-methyl-1-oxopropan-3,1-diyl]]]bis[(2*S*)-pyrolidin-2-carboxylic].

Kim loại nặng

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

Dung môi: *Nước*.

Lấy 0,5 g chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp 8. Dùng 1 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 1,0 % (Phụ lục 9.6, phương pháp 2). (1,000 g; trong chân không; 60 °C; 3 h).

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

Định lượng
Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 30 ml *nước*. Chuẩn độ bằng *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Dùng điện cực kết hợp platin.
1 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* tương đương với 21,73 mg $C_9H_{15}NO_3S$.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Chất ức chế men chuyển angiotensin.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN CAPTOPRIL
Tabellae Captoprili

Là viên nén hay viên nén bao chứa captopril.
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 captopril, $C_9H_{15}NO_3S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Cân một lượng bột viên tương ứng với 50 mg captopril, thêm 5 ml *ethanol 96 % (TT)*, lắc kỹ 5 min, lọc. Lấy 2 ml dịch lọc, thêm một vài tinh thể *natri nitrat (TT)* và 10 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)*, lắc mạnh, xuất hiện màu đỏ.
B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic captopril trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Chú ý: Đuổi khí môi trường hòa tan để giảm đến mức tối thiểu tiếp xúc của captopril với không khí và phân tích mẫu ngay.
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 20 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 205 nm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch captopril chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan. Tính hàm lượng captopril, $C_9H_{15}NO_3S$, dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_9H_{15}NO_3S$ trong captopril chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng captopril $C_9H_{15}NO_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 20 min.

Captopril disulfid
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động và *điều kiện sắc ký* được thực hiện như mô tả trong mục Định lượng.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 25 mg captopril vào ống ly tâm, thêm 25,0 ml *methanol (TT)* và ly tâm 15 min. Sử dụng dịch trong ở trên.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch captopril disulfid chuẩn 0,0030 % trong *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 100 thể tích với dung dịch đối chiếu (1).
Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa pic captopril và pic captopril disulfid trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) ít nhất là 2,0.
Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với captopril disulfid không được lớn hơn diện tích của pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (3 %).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp methanol - nước - acid phosphoric (550 : 450 : 0,5).
Dung dịch chuẩn: Dung dịch có nồng độ captopril chuẩn 0,01 % và captopril disulfid chuẩn 0,0005 % trong pha động.
Dung dịch thử: Cân 20 viên (đã loại bỏ lớp vỏ bao, nếu là viên bao), xác định khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 25 mg captopril vào ống ly tâm, thêm 25,0 ml pha động, để siêu âm 15 min và ly tâm. Pha loãng 5 ml dịch trong ở trên 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).
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 với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa pic captopril và pic captopril disulfid trên sắc ký đồ thu được ít nhất là 2,0.

Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic đáp ứng trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng captopril, $C_9H_{15}NO_3S$, trong viên dựa vào diện tích (hay chiều cao) của pic captopril trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_9H_{15}NO_3S$ của captopril chuẩn.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng
12,5 mg; 25 mg.

CARBAMAZEPIN
Carbamazepinum



$C_{15}H_{12}N_2O$ P.t.l: 236,3

Carbamazepin là 5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{15}H_{12}N_2O$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, đa hình, dạng tinh thể được chấp nhận tương tự như carbamazepin chuẩn. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, hơi tan trong aceton và ethanol 96 %.

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 carbamazepin chuẩn. Đo dưới dạng đĩa, không phải xử lý mẫu trước khi đo.
B. Điểm chảy: Từ 189 °C đến 193 °C (Phụ lục 6.7).

Giới hạn acid - kiềm
Lấy 1,0 g chế phẩm, thêm 20 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, lắc 15 min rồi lọc. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,05 ml *dung dịch phenolphtalein (TT_1)* và 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*. Dung dịch có màu đỏ. Thêm 1,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*, dung dịch mất màu. Thêm 0,15 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)*, dung dịch có màu đỏ.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Tetrahydrofuran - methanol (TT_2) - nước (3 : 12 : 85). Thêm 0,2 ml *acid formic khan (TT)* và 0,5 ml *triethylamin (TT)* vào 1000 ml hỗn hợp trên.
Dung dịch thử (1): Hòa tan 60,0 mg chế phẩm trong *methanol (TT_2)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Siêu âm. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 10,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng hỗn hợp *methanol (TT_2) - nước* (50 : 50).
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 7,5 mg carbamazepin chuẩn; 7,5 mg tạp chất A chuẩn của carbamazepin và 7,5 mg *iminodibenzyl (TT)* (tạp chất E) trong *methanol (TT_2)* 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 hỗn hợp *methanol (TT_2) - nước* (50 : 50).
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 60,0 mg carbamazepin chuẩn trong *methanol (TT_2)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Siêu âm. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp *methanol (TT_2) - nước* (50 : 50).
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *nitril silica gel dùng cho sắc ký (TT_1)* (10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 8 lần thời gian lưu của carbamazepin.
Thời gian lưu tương đối so với carbamazepin (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 3,5.
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 với pic của carbamazepin ít nhất là 1,7.
Giới hạn:
Tạp chất A, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng thu được 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 carbamazepin thu được 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 5 lần diện tích pic carbamazepin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0.05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamid (10,11-dihydrocarbamazepin).
Tạp chất B: 9-methylacridin.
Tạp chất C: (5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-ylcarbonyl)ure (*N*-carbamoylcarbamazepin).

Tạp chất D: 5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin (iminostilben).
Tạp chất E: 10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin (imi-nodibenzyl).
Tạp chất F: 5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carbonyl clorid (5-cloro-carbonyliminostilben).
Tạp chất G: 10-bromo-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-carboxamid (10-bromocarbamazepin).

Clorid
Không được quá 140 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).
Lắc kỹ 0,715 g chế phẩm với 20 ml *nước*, đun sôi trong 10 min. Để nguội và pha loãng thành 20 ml bằng *nước*. Lọc qua màng (cỡ lỗ lọc 0,8 µm). Pha loãng 10 ml dịch lọc thu được thành 15 ml bằng *nước*. Dùng dung dịch thu được làm dung dịch 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. Lấy 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; 105 °C; 2 h).

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 (2) và dung dịch đối chiếu (2).
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tính độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic carbamazepin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).
Tính hàm lượng phần trăm của carbamazepin trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (2) và hàm lượng của $C_{15}H_{12}N_2O$ trong carbamazepin chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Chống động kinh.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN CARBAMAZEPIN
Tabellae Carbamazepini

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 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 220 đến 350 nm có các hấp thụ cực đại ở khoảng 238 nm và 285 nm.
B. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) về vị trí, màu sắc và kích thước.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G*.
Dung môi khai triển: *Toluen - methanol* (95 : 5).
Dung dịch thử (1): Cân một lượng bột viên tương ứng với 0,2 g carbamazepin, chiết ba lần, mỗi lần với 10 ml *cloroform (TT)*. Tập trung các dịch chiết cloroform và lọc. Cho dịch lọc bay hơi đến khô, hòa cắn thu được trong 10,0 ml *cloroform (TT)*.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử (1) thành 10 thể tích với *cloroform (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch iminodibenzyl chuẩn 0,006 % trong *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch carbamazepin chuẩn 0,2 % trong *cloroform (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, để khô ngoài không khí trong 15 min, phun *dung dịch kali dicromat 0,5 %* trong *dung dịch acid sulfuric 20 % (tt/tt)*. Để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng ban ngày, hoặc dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.
Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 24 ml *dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT)* pha loãng thành 1000 ml với *nước*.
Tốc độ quay: 150 r/min.
Thời gian: 60 min.
Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 6 - 15 µg carbamazepin/ml. Đo độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng 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 được ít hơn 65 % (Q) lượng carbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

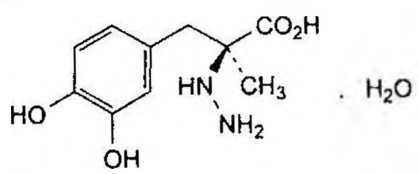
Định lượng
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg carbamazepin vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml *ethanol 96 % (TT)*, làm nóng trên cách thủy 15 min, lắc liên tục, để nguội, pha loãng đến định mức với *ethanol 96 % (TT)*, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 250,0 ml với *ethanol 96 % (TT)*, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng khoảng 285 nm trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là *ethanol 96 % (TT)*. Tính hàm lượng carbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 490 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 285 nm.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống động kinh.

Hàm lượng thường dùng
200 mg.

CARBIDOPA
Carbidopum



$C_{10}H_{14}N_2O_4.H_2O$ P.t.l.: 244,2

Carbidopa là acid (2*S*)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydrazino-2-methylpropanoic monohydrat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{10}H_{14}N_2O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột trắng hoặc trắng ngà. Hơi tan trong methanol, khó tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong dicloromethan và diethyl ether, tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, C.
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 carbidopa chuẩn.
B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1)
Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 8,5 g/l trong methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với *dung dịch acid hydrocloric 8,5 g/l trong methanol (TT)*. Phổ tử ngoại của dung dịch thử trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm có cực đại hấp thụ ở 283 nm và A (1%, 1 cm) ở cực đại 283 nm từ 135 đến 150, tính theo chế phẩm đã làm khô.
C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.
D. Lắc mạnh khoảng 5 mg chế phẩm với 10 ml *nước* trong 1 min và thêm 0,3 ml *dung dịch sắt (III) clorid 1,3 % (TT)*. Màu xanh lục đậm xuất hiện và nhanh chóng chuyển sang màu nâu đỏ.
E. Phân tán khoảng 20 mg chế phẩm trong 5 ml *nước* và thêm 5 ml *thuốc thử Fehling (TT)*. Đun nóng, màu của dung dịch biến thành màu nâu sẫm và xuất hiện tủa màu đỏ.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong 25 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*.
Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VN_6 hoặc N_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng
Từ -22,5° đến -26,5°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *dung dịch nhôm clorid (TT)* bằng cách lắc siêu âm cho đến khi tan hoàn toàn, pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Methyldopa và methylcarbidopa
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 1,4 % - methanol (2 : 98).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 1 mg methyldopa chuẩn và 1 mg methylcarbidopa chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 5 mg carbidopa chuẩn và 5 mg methyldopa chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 282 nm.
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 methyldopa và carbidopa ít nhất là 4,0.
Giới hạn methyldopa và methylcarbidopa: Diện tích pic của mỗi tạp chất thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn diện tích pic tương ứng của dung dịch đối chiếu (0,5%).

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 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
Từ 6,9 % đến 7,9 % (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 0,15 g chế phẩm trong 75 ml *acid acetic khan (TT)*, bằng cách đun nóng nhẹ. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 22,62 mg $C_{10}H_{14}N_2O_4$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc trị Parkinson, chống loạn vận động.

Chế phẩm
Viên nén (phối hợp với levodopa).

CARBOMER
Carbomera

Carbomer là polymer có khối lượng phân tử lớn của acid acrylic liên kết chéo với alkenyl ether của đường và polyalcol, phải chứa từ 56,0 % đến 68,0 % nhóm acid carboxylic (-COOH) tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng, mịn, dễ hút ẩm. Trương nở trong nước và các dung môi phân cực khác sau khi phân tán và trung hòa bằng dung dịch natri hydroxyd.

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 có các dải hấp thụ chính tại 1710 ± 5 cm^{-1}, 1454 ± 5 cm^{-1}, 1414 ± 5 cm^{-1}, 1245 ± 5 cm^{-1}, 1172 ± 5 cm^{-1}, 1115 ± 5 cm^{-1} và 801 ± 5 cm^{-1}, với dải hấp thụ mạnh nhất tại 1710 ± 5 cm^{-1}.
B. Phân tán 10 g chế phẩm trong 1 L *nước*, điều chỉnh pH đến 7,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Gel có độ nhớt cao tạo thành.
C. Thêm 2 ml *dung dịch calci clorid 10 % (TT)* vào 10 ml gel thu được ở phép thử B, vừa thêm vừa khuấy liên tục, ngay lập tức xuất hiện tủa trắng.
D. Thêm 0,5 ml *dung dịch xanh thymol (TT)* vào 10 ml dịch phân tán 1 % trong *nước*. Màu cam xuất hiện. Thêm 0,5 ml *dung dịch đỏ cresol (TT)* vào 10 ml dịch phân tán 1 % trong *nước*. Màu vàng xuất hiện.

Acid acrylic tự do
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Dung dịch kali dihydrophosphat 1,361 g/l, điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)*.
Pha động B: Hỗn hợp *dung dịch kali dihydrophosphat 1,361 g/l - acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký* (50 : 50).
Dung dịch thử: Trộn 0,125 g chế phẩm với *dung dịch phèn chua 2,5 %* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Đun nóng hỗn dịch thu được, đồng thời lắc, ở 50 °C trong 20 min. Sau đó lắc hỗn dịch ở nhiệt độ phòng trong 60 min. Ly tâm lấy dịch trong.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 62,5 mg acid acrylic chuẩn vào *dung dịch phèn chua 2,5 %* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 50 ml với *dung dịch phèn chua 2,5 %*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 205 nm.
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 - 8	100	0
8 - 9	100 → 0	0 → 100
9 - 20	0	100

Thời gian lưu của acid acrylic: khoảng 6 min.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, pic tương ứng với acid acrylic không được có diện tích lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,25 %).

Benzen
Xác định dung môi tồn dư (Phụ lục 10.14, hệ sắc ký A).
Dung dịch A: Hòa tan 0,100 g *benzen (TT)* trong *dimethyl sulfoxid (TT)* và pha loãng đến 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *nước*. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *nước*.
Dung dịch thử: Cân 50,0 mg chế phẩm vào lọ đựng mẫu tiêm rồi thêm 5,0 ml *nước* và 1,0 ml *dimethyl sulfoxid (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Cân 50,0 mg chế phẩm vào lọ đựng mẫu tiêm rồi thêm 4,0 ml *nước* và 1,0 ml *dimethyl sulfoxid chuẩn* và 1,0 ml dung dịch A.

Đậy kín các lọ bằng nút cao su phủ polytetrafluoroethylen và xiết chặt bằng chụp nhôm. Lắc các lọ để thu được dịch phân tán đồng nhất.
Cách tiến hành:
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2) áp dụng kỹ thuật tiêm pha hơi tĩnh với điều kiện như sau:
Nhiệt độ cân bằng: 80 °C.
Thời gian cân bằng: 60 min.
Nhiệt độ đường dẫn mẫu: 90 °C.
Tiêm 1 ml pha khí của dung dịch thử và 1 ml pha khí của dung dịch đối chiếu (mỗi mẫu tiêm lặp lại 3 lần).
Tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của hiệu diện tích pic của chất phân tích trên sắc đồ tương ứng của dung dịch đối chiếu và dung dịch thử từ 3 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 15 %.
Giới hạn: Diện tích pic trung bình của benzen trên sắc đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic trung bình của benzen trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (2 phần triệu).

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Dùng 1,0 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.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).
Dùng 1,000 g chế phẩm; trong chân không ở 80 °C trong 60 min.

Tro sulfat
Không được quá 4,0 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,000 g chế phẩm.

Định lượng
Thêm từ từ 50 ml *nước* vào 0,120 g chế phẩm đồng thời khuấy và đun nóng ở 60 °C trong 15 min. Ngừng đun, thêm 150 ml *nước* và tiếp tục khuấy trong 30 min. Thêm 2 g *kali clorid (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,2 N (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,2 N (CĐ)* tương đương với 9,0 mg nhóm acid carboxylic (-COOH).

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Tá dược.

CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU

Các đặc tính sau có thể liên quan đến việc sử dụng carbomer làm chất tăng độ nhớt và tạo gel:

Độ nhớt biểu kiến
Phụ lục 6.3, phương pháp III.

Độ nhớt biểu kiến danh định thông thường từ 300 mPa·s đến 115 000 mPa·s. Với các chế phẩm có độ nhớt biểu kiến danh định từ 20 000 mPa·s trở lên thì độ nhớt biểu kiến thông thường bằng 70 % đến 130 % giá trị danh định, còn với các chế phẩm có độ nhớt biểu kiến định danh nhỏ hơn 20 000 mPa·s thì độ nhớt biểu kiến thông thường bằng 50 % đến 150 % giá trị danh định.
Làm khô chế phẩm trong chân không ở 80 °C trong 1 h. Thêm cẩn thận 2,50 g chế phẩm đã làm khô vào 500 ml *nước* đựng trong cốc 1000 ml đồng thời khuấy liên tục ở tốc độ (1000 ± 50) r/min với trục que khuấy nghiêng 60° so với thành cốc (thêm chế phẩm với tốc độ hằng định trong vòng 45 s đến 90 s để tránh vón cục). Tiếp tục khuấy ở tốc độ (1000 ± 50) r/min trong 15 min. Gỡ bỏ que khuấy và đặt cốc có chứa dịch phân tán trong bể ổn nhiệt ở (25 ± 1) °C trong 30 min. Nhúng que khuấy vào dịch phân tán tới độ sâu cần thiết để đảm bảo bọt khí không xâm nhập rồi khuấy ở tốc độ (300 ± 25) r/min, sử dụng hệ thống điện cực thủy tinh-calomel để chuẩn độ tới pH 7,3 đến 7,8 bằng cách thêm *dung dịch natri hydroxyd 18 %* vào dưới bề mặt của dịch, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo thế (Phụ lục 10.2). Tổng thể tích *dung dịch natri hydroxyd 18 %* sử dụng khoảng 6,2 ml. Để yên dịch phân tán từ 2 min đến 3 min trước khi đo pH lần cuối. Nếu giá trị pH vượt quá 7,8, thì phải loại bỏ và chuẩn bị lại dịch phân tán khác với thể tích *dung dịch natri hydroxyd 18 %* sử dụng ít hơn. Đặt dịch đã trung hòa trở lại bể ổn nhiệt cách thủy ở (25 ± 1) °C trong 1 h rồi ngay lập tức xác định độ nhớt để tránh sự thay đổi nhỏ độ nhớt của hệ (xuất hiện khoảng 75 min sau khi trung hòa). Xác định độ nhớt sử dụng nhớt kế quay với tốc độ quay 20 r/min và sử dụng trục quay phù hợp với độ nhớt biểu kiến dự kiến.

Nhóm acid carboxylic
Xem phần Định lượng.

CARMELOSE CALCI
Carmelosum calcicum

Carmelose calci là muối calci của celulose được *O*-carboxymethylat hóa một phần.

Tính chất
Bột màu trắng hoặc trắng hơi vàng nhạt, dễ hút ẩm sau khi làm khô.
Thực tế không tan trong aceton, ethanol 96 % và toluen. Trương nở trong nước tạo thành hỗn dịch.

Định tính
A. Lắc kỹ 0,1 g chế phẩm với 10 ml *nước*. Thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và để yên trong 10 min (dung dịch A). Pha loãng 1 ml dung dịch A thành 5 ml bằng *nước*. Lấy 0,05 ml dung dịch thu được, thêm vào 0,5 ml dung dịch *muối natri của acid cromotropic (TT)*

0,05 % trong dung dịch *acid sulfuric (TT)* 75 % (kl/kl) và đun nóng trên cách thủy trong 10 min. Xuất hiện màu tím đỏ.
B. Lắc 5 ml dung dịch A thu được trong phép thử A với 10 ml *aceton (TT)*. Xuất hiện tủa bông màu trắng.
C. Lắc 5 ml dung dịch A thu được trong phép thử A với 1 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*. Tủa bông màu nâu tạo thành.
D. Nung 1 g chế phẩm và hòa tan cắn trong hỗn hợp gồm 5 ml *acid acetic (TT)* và 10 ml *nước*. Lọc (nếu cần), đun sôi dịch lọc trong vài phút. Để nguội và trung hòa bằng *dung dịch amoniac loãng (TT)*. Dung dịch thu được cho phản ứng (A) của calci (Phụ lục 8.1).

Giới hạn kiềm
Lắc kỹ 1,0 g chế phẩm với 50 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và thêm 0,05 ml *dung dịch phenolphthalein (TT)*. Không được xuất hiện màu đỏ.

Clorid
Không được quá 0,36 % (Phụ lục 9.4.5).
Dung dịch S: Lắc 1,0 g chế phẩm với 50 ml *nước cất*, thêm 5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và pha loãng thành 100 ml bằng *nước cất*.
Đun trên cách thủy 28 ml dung dịch S với 10 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* cho tới khi tủa bông được tạo thành. Để nguội, ly tâm tách lấy dịch ở trên. Rửa tủa 3 lần bằng cách ly tâm, mỗi lần với 10 ml *nước*. Gộp dịch ly tâm, dịch rửa và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*. Lấy 25 ml dung dịch thu được, thêm 6 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* và pha loãng thành 50 ml bằng *nước*. Pha loãng 10 ml dung dịch thu được thành 15 ml bằng *nước* để tiến hành thử.

Sulfat
Không được quá 1 % (Phụ lục 9.4.14).
Đun trên cách thủy 20 ml dung dịch S với 1 ml *acid hydrocloric (TT)* cho tới khi xuất hiện tủa bông. Để nguội, ly tâm tách lấy dịch ở trên. Rửa tủa 3 lần bằng cách ly tâm, mỗi lần với 10 ml *nước*. Gộp dịch ly tâm, dịch rửa và pha loãng thành 100 ml bằng *nước cất*. Lấy 25 ml dung dịch thu được, thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và pha loãng thành 50 ml bằng *nước cất* để tiến hành thử.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 4.
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 10,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 4 h).

Tro sulfat
Từ 10,0 % đến 20,0 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm, nung trong chén platin.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Tá dược.
Thuốc nhuận tràng.

CARMELOSE NATRI
Carmellosum natricum

Carmelose natri (natri carboxymethylcelulose) là muối natri của celulose được *O*-carboxymethylat hóa một phần, có chứa từ 6,5 % đến 10,8 % natri (Na), tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột hoặc hạt màu trắng hoặc gần như trắng, dễ hút ẩm sau khi làm khô.
Thực tế không tan trong aceton, ethanol và toluen. Dễ phân tán trong nước tạo thành dung dịch keo.

Định tính
Dung dịch S: Cân chính xác khoảng 1,0 g chế phẩm đã làm khô, rắc từ từ vào 90 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* ở nhiệt độ từ 40 °C đến 50 °C, khuấy mạnh. Tiếp tục khuấy cho tới khi thu được dung dịch keo, để nguội và pha loãng thành 100 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)*.
A. Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 1 ml *dung dịch đồng sulfat 10 % (TT)*. Xuất hiện tủa bông màu xanh.
B. Đun sôi 5 ml dung dịch S trong vài phút. Không được có tủa tạo thành.
C. Dung dịch thu được trong phép thử Kim loại nặng cho các phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).

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 V_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
pH của dung dịch S từ 6,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Độ nhớt biểu kiến
Từ 75 % đến 140 % giá trị ghi trên nhãn (Phụ lục 6.3)
Vừa khuấy vừa cho một lượng chính xác bột tương ứng với 2,00 g chế phẩm đã làm khô vào 50 ml *nước* đã được làm nóng đến 90 °C. Để nguội, pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*, khuấy cho đến khi hòa tan hoàn toàn. Xác định độ nhớt bằng nhớt kế quay ở 20 °C và tốc độ trượt là 10 s^{-1}. Nếu không thể đạt được tốc độ trượt chính xác là 10 s^{-1} thì dùng một tốc độ hơi lớn hơn, một tốc độ hơi nhỏ hơn và dùng phép nội suy. Đối với sản phẩm có độ nhớt thấp, dùng một lượng chế phẩm cần thiết để chuẩn bị dung dịch có nồng độ ghi trên nhãn.

Natri glycolat
Không được quá 0,4 %.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với 0,500 g chế phẩm đã làm khô vào một cốc thủy tinh, thêm 5 ml *acid acetic (TT)* và 5 ml *nước*. Khuấy cho đến khi hòa tan hoàn toàn (khoảng 30 min). Thêm 80 ml *aceton (TT)* và 2 g *natri clorid (TT)*. Lọc qua giấy lọc đã thấm ướt bằng *aceton (TT)*, rửa cốc và giấy lọc với *aceton (TT)*, pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Để yên 24 h không được lắc. Dùng lớp chất lỏng trong ở trên.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,310 g *acid glycolic (TT)* (đã được làm khan trước bằng phosphor pentoxyd trong chân không) vào *nước* trong bình định mức, thêm *nước* vừa đủ 1000,0 ml. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml *acid acetic (TT)* và để yên trong 30 min. Thêm 80 ml *aceton (TT)* và 2 g *natri clorid (TT)*, pha loãng thành 100,0 ml bằng *aceton (TT)*.
Lấy riêng biệt 2,0 ml dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, cho vào bình định mức dung tích 25 ml. Đun nóng trên cách thủy để loại aceton. Để nguội tới nhiệt độ phòng và thêm 5,0 ml *dung dịch 2,7-dihydroxynaphthalen (TT)* vào mỗi bình. Lắc và thêm 15,0 ml *dung dịch 2,7-dihydroxynaphthalen (TT)*. Đậy bình bằng giấy nhôm và đun nóng trên cách thủy trong 20 min. Làm nguội dưới vòi nước và pha loãng thành 25,0 ml với *acid sulfuric (TT)*. Trong vòng 10 min, lấy 10,0 ml mỗi dung dịch vào ống nghiệm có đáy bằng. Khi so màu, quan sát dọc theo trục ống nghiệm. Màu của dung dịch thử không được đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu.

Clorid
Không được quá 0,25 % (Phụ lục 9.4.5)
Lấy 2 ml dung dịch S, pha loãng thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy cắn thu được từ phép thử tro sulfat, thêm 1 ml *acid hydrocloric (TT)* và bốc hơi trên cách thủy.
Hòa cắn trong 20 ml *nước*. Lấy 12 ml dung dịch thu được và tiến hành 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 10,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat
Từ 20,0 % đến 33,3 %, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 9.9, phương pháp 2). Giới hạn này tương ứng với hàm lượng natri (Na) từ 6,5 % đến 10,8 %.
Dùng 1,0 g chế phẩm tính theo chế phẩm đã làm khô, trộn với một hỗn hợp đồng thể tích *acid sulfuric (TT)* và *nước*.

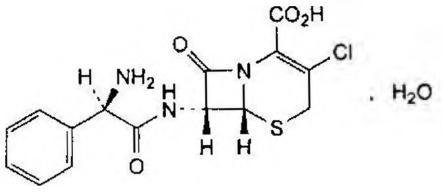
Bảo quản
Trong bao bì kín.

Nhãn
Trên nhãn ghi độ nhớt biểu kiến tính theo milipascal giây của dung dịch 20 g/L.

Đối với sản phẩm có độ nhớt thấp, trên nhãn cần ghi nồng độ dung dịch được dùng để xác định độ nhớt và độ nhớt tính theo milipascal giây.

Loại thuốc
Tá dược.
Thuốc nhuận tràng.

CEFACLOR
Cefaclorum



$C_{15}H_{14}ClN_3O_4S.H_2O$ P.t.l: 385,8

Cefaclor là acid (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl] amino]-3-cloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]-oct-2-en-2-carboxylic monohydrat, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột màu trắng hoặc hơi vàng. Khó tan trong nước, thực tế không tan trong methanol và 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 cefaclor chuẩn.

pH
Lắc 0,250 g chế phẩm với *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. pH của hỗn dịch thu được phải từ 3,0 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng
Từ +101° đến +111°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 1 % (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).
Pha động A: Dung dịch natri dihydrophosphat 0,78 % (TT) được điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha động B: Trộn đều 450 ml *acetonitril (TT)* và 550 ml *pha động A*.
Dung môi pha mẫu: Dung dịch natri dihydrophosphat 0,27 % (TT) được điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 10,0 ml dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,5 mg cefaclor chuẩn và 5,0 mg delta-3-cefaclor chuẩn (tạp chất D) trong 100,0 ml dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 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: 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 - 30	95 → 75	5 → 25
30 - 45	75 → 0	25 → 100
45 - 55	0	100

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của cefaclor với pic của tạp chất D ít nhất là 2,0; hệ số đối xứng của pic cefaclor không quá 1,2. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ của *acetonitril (TT)* trong pha động.
Giới hạn:
Các tạp chất: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid (2*R*)-2-amino-2-phenylacetic (phenylglycin).
Tạp chất B: Acid (6*R*,7*R*)-7-amino-3-cloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.
Tạp chất C: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[(2S)-2-amino-2-phenylacetyl] amino]-3-cloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.
Tạp chất D: Acid (2*R*,6*R*,7*R*)- và (2*S*,6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3-cloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0] oct-3-en-2-carboxylic (delta-3-cefaclor).
Tạp chất E: Acid 2-[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-2-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,3- thiazin-2-yl)acetic.
Tạp chất F: 3-phenylpyrazin-2-ol.
Tạp chất G: Acid (2*R*,6*R*,7*R*)- và (2*S*,6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl]amino]-3-methylen-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]octan-2-carboxylic (isocefalexin).
Tạp chất H: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-[[(2*R*)-2-amino-2-phenyl acetyl]amino]-2-phenylacetyl]amino]-3-cloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (*N*- phenylglycyl cefaclor).

Kim loại nặng
Không được quá 30 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 3 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
3,0 % đến 6,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,200 g chế phẩm.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 1 g *natri pentansulfonat (TT)* trong hỗn hợp gồm 780 ml *nước* và 10 ml *triethylamin (TT)*. Thêm 220 ml *methanol (TT)* vào hỗn hợp trên và điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 15,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 15,0 mg cefaclor chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 3,0 mg cefaclor chuẩn và 3,0 mg delta-3-cefaclor chuẩn (tạp chất D) trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 265 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (2): Độ phân giải giữa pic của cefaclor với pic của tạp chất D ít nhất là 2,5. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ của methanol trong pha động để đạt độ phân giải theo yêu cầu. Hệ số đối xứng của pic cefaclor lớn nhất là 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (1), độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefaclor thu được từ sáu lần tiêm không quá 1,0 %.
Tính hàm lượng của cefaclor trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (1) và hàm lượng của cefaclor chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Thuốc kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm
Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFACLOR
Pulveres Cefaclori ad suspensionum peroralum

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa cefaclor. Có thể có thêm các tá dược thích hợp tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định hỗn dịch....
Hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Hỗn dịch thuốc" (Phụ lục 1.5).
Bột pha hỗn dịch phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefaclor khan, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột thuốc khô tơi, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính
A. Lắc một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,3 g cefaclor khan với 100 ml *nước*, lọc và pha loãng 1 ml dịch lọc thành 100 ml với *nước*. Phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thu được ở dải sóng 190 nm đến 310 nm chỉ có một cực đại hấp thụ ở 264 nm (Phụ lục 4.1).
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 cefaclor trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Nước
Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,5 g chế phẩm.

pH
Từ 2,5 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).
Sử dụng hỗn dịch pha theo hướng dẫn ghi trên nhãn để đo.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: *Dung dịch natri dihydrophosphat 0,78 %* được điều chỉnh về pH 4,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha động B: *Acetonitril - pha động A* (45 : 55).
Dung môi pha mẫu: *Dung dịch natri dihydrophosphat 0,27 % (TT)* đã được điều chỉnh tới pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha các dung dịch sau trước khi dùng.
Dung dịch thử: Cân một lượng bột thuốc hoặc một lượng hỗn dịch tạo thành pha như quy định trên nhãn tương ứng với 0,25 g cefaclor khan. Thêm 200 ml dung môi pha mẫu và lắc, pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi, trộn đều và lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cefaclor chuẩn 0,001 %.
Dung dịch phân giải: Hỗn hợp dung dịch chứa cefaclor chuẩn có nồng độ 0,0025 % và delta-3-cefaclor chuẩn có nồng độ 0,005 %.
Dung dịch giả dược (thực hiện khi có đủ điều kiện): Cân một lượng hỗn hợp tá dược (tỷ lệ thành phần như trong chế phẩm) tương ứng với lượng được trộn cùng 0,25 g cefaclor khan. Thêm 200 ml dung môi pha mẫu và lắc, pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi, trộn đều và lọc.
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 220 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Cân bằng cột với hỗn hợp *pha động A - pha động B* (95 : 5) trong ít nhất 15 min.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu, dung dịch phân giải và dung dịch giả dược (nếu có).
Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Ghi chú
0 - 30	95 → 75	5 → 25	Tuyến tính
30 - 45	75 → 0	25 → 100	Tuyến tính
45 - 55	0	100	Đẳng dòng
55 - 70	0 → 95	100 → 5	Cân bằng lại cột

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa hai pic cefaclor và delta-3-cefaclor không nhỏ hơn 2,0; nếu cần điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử:
Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ đạt được của dung dịch đối chiếu (1 %).
Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ đạt được của dung dịch đối chiếu (3 %).
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1%) và các pic tương ứng với các pic xuất hiện trên sắc ký đồ của dung dịch giả dược.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 1,0 g *natri pentansulfonat (TT)* trong hỗn hợp gồm 780 ml *nước* và 10 ml *triethylamin (TT)*, điều chỉnh pH đến 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*, thêm 220 ml *methanol (TT)* và trộn đều.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng chính xác cefaclor chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,3 mg trong 1 ml. Siêu âm để hòa tan, nếu cần, tránh không làm nóng dung dịch.
Dung dịch thử: Đối với chế phẩm đóng gói đơn liều, cân chính xác một lượng bột thuốc sau khi xác định độ đồng đều khối lượng; đối với chế phẩm đóng gói đa liều, cân chính xác một lượng hỗn dịch tạo thành, pha như quy định trên nhãn tương ứng với khoảng 60 mg cefaclor khan vào bình định mức 200 ml, thêm khoảng 150 ml pha động và lắc siêu âm 15 min, tránh không làm nóng dung dịch. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch và lắc đều, lọc.
Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng cefaclor chuẩn và delta-3-cefaclor chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,3 mg/ml mỗi chất.
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 265 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của cefaclor và delta-3-cefaclor lần lượt là 0,8 và 1,0; độ phân giải giữa hai pic cefaclor và delta-3-cefaclor không nhỏ hơn 2,5; hệ số đối xứng của pic cefaclor không lớn hơn 1,5.
Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefaclor trong 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.
Từ diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ của cefaclor chuẩn và khối lượng riêng của hỗn dịch (đối với dạng đóng gói đa liều, xác định theo phụ lục 6.5), tính hàm lượng cefaclor, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, có trong chế phẩm.

Bảo quản
Thuốc bột được bảo quản trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.
Hỗn dịch đa liều sau khi pha được bảo quản trong khoảng thời gian và ở nhiệt độ như hướng dẫn trên nhãn.

Nhãn
Nhãn cần qui định cách pha bột thuốc thành hỗn dịch và ghi lượng tương ứng cefaclor ($C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$) có trong một đơn vị thể tích hỗn dịch tạo thành (đối với dạng đóng gói đa liều).

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
Chế phẩm đơn liều: 125 mg; 250 mg.
Chế phẩm đa liều: 125 mg/5 ml; 250 mg/5 ml.

NANG CEFACLOR
Capsulae Cefaclori

Là nang cứng chứa cefaclor.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cefaclor khan, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 0,3 g cefaclor khan với 100 ml *nước*, lọc và pha loãng 1 ml dịch lọc thành 100 ml với *nước*. Phổ hấp thụ của dung dịch thu được ở dải sóng 190 nm đến 310 nm chỉ có một cực đại hấp thụ ở 264 nm (Phụ lục 4.1).
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 cefaclor trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Nước
Không được quá 8,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,5 g bột thuốc trong nang.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cách khuấy.
Môi trường hòa tan: 900ml *nước*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 30 min.
Tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc với *nước* (nếu cần) để thu được dung dịch có nồng độ cefaclor khan 0,025 %. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 264 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *nước*. Tính hàm lượng cefaclor, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, hòa tan trong mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch cefaclor chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng cefaclor khan, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, 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: Hòa tan 1,0 g *natri pentansulfonat (TT)* trong hỗn hợp gồm 780 ml *nước* và 10 ml *triethylamin (TT)*, điều chỉnh pH về 2,5 ± 0,1 bằng *acid phosphoric (TT)*, thêm 220 ml *methanol (TT)* và trộn đều.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefaclor chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,3 mg trong 1 ml. Siêu âm để hòa tan, nếu cần, tránh không làm nóng dung dịch.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 15 mg cefaclor khan vào bình định mức 50 ml, thêm 35 ml pha động và lắc siêu âm 15 min, tránh không làm nóng dung dịch. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch và lắc đều, lọc.
Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng cefaclor chuẩn và delta-3-cefaclor chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,3 mg/ml mỗi chất.
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 265 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra khả năng thích hợp của hệ thống sắc ký: Tiêm dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của cefaclor và delta-3-cefaclor lần lượt là 0,8 và 1,0; độ phân giải giữa hai pic cefaclor và delta-3-cefaclor không nhỏ hơn 2,5; hệ số đối xứng của pic cefaclor không lớn hơn 1,5.
Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefaclor trong 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

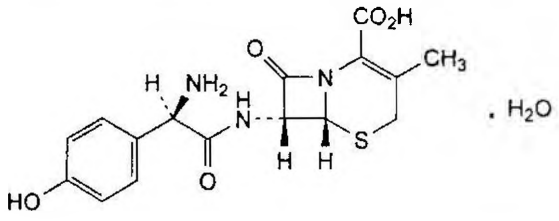
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng cefaclor, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic của cefaclor thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ trong cefaclor chuẩn.

Bảo quản
Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.
Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
250 mg; 500 mg.

CEFADROXIL MONOHYDRAT
Cefadroxilum monohydricum



$C_{16}H_{17}N_3O_5S.H_2O$ P.t.l: 381,4

Cefadroxil là acid (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic monohydrat, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột màu trắng hoặc gần như trắng. Khó tan trong nước, 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 cefadroxil chuẩn.

pH
Từ 4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).
Lắc 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng
Từ +165° đến +178°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: *Dung dịch đệm phosphat pH 5,0 (TT).*
Pha động B: *Methanol (TT_2).*

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg D-α-(4-hydroxyphenyl)glycin chuẩn (tạp chất A) trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg acid 7-aminodesacetoxycephalosporanic chuẩn (tạp chất B) trong *dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT_5)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 100,0 ml bằng pha động A.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 10,0 mg *dimethylformamid (TT)* và 10 mg *dimethylacetamid (TT)* trong pha động 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 pha động A.
Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 25,0 ml bằng pha động A.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *spherical octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 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 - 1	98	2
1 - 20	98 → 70	2 → 30

Thời gian lưu tương đối so với cefadroxil (thời gian lưu khoảng 6 min): Dimethylformamid khoảng 0,4; dimethylacetamid khoảng 0,75.
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 A với pic của tạp chất B ít nhất là 5,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5), tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic thứ 2.
Giới hạn:
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic thứ nhất thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).
Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic thứ 2 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic thứ 2 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (3,0 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic thứ 2 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %). Bỏ qua pic của dimethylformamid và dimethylacetamid.

Ghi chú:
Tạp chất A: Acid (2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetic.
Tạp chất B: Acid (6*R*,7*R*)-7-amino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (7-ADCA).
Tạp chất C: Acid (2*R*,5*RS*)-2-[(*R*)-[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]carboxymethyl]-5-methyl-5,6-dihydro-2*H*-1,3-thiazin- 4-carboxylic.
Tạp chất D: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[(2*S*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl) acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0] oct-2-en-2-carboxylic (L-cefadroxil).
Tạp chất E: (6*RS*)-3-(aminomethylen)-6-(4-hydroxyphenyl) piperazin-2,5-dion.
Tạp chất F: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-[[(2*RS*)-2-amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-2-(4- hydroxy phenyl) acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.
Tạp chất G: 3-hydroxy-4-methylthiophen-2(5*H*)-on.
Tạp chất H: Acid (6*R*,7*R*)-7-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en-2-carboxylic (7-ADCA pivalamid).

N,N-Dimethylanilin
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Nước
Từ 4,0 % đến 6,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,200 g chế phẩm.

Tro sulfat
Không được quá 0,5 % (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: *Acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 0,272 %* (4 : 96).
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 50,0 mg cefadroxil chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 5 mg cefadroxil chuẩn và 50 mg amoxicilin trihydrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.
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:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (2), độ phân giải giữa pic của cefadroxil với pic của amoxicilin ít nhất là 5,0.
Tiêm dung dịch thử, dung dịch chuẩn (1).
Tính hàm lượng cefadroxil trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của cefadroxil trong dung dịch thử, dung dịch chuẩn (1) và hàm lượng $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ trong cefadroxil chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm
Nang, hỗn dịch uống.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFADROXIL
Pulveres Cefadroxili ad suspensionum peroralum

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa cefadroxil. Có thể có thêm các tá dược thích hợp tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định hỗn dịch....
Hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Hỗn dịch thuốc" (Phụ lục 1.5).
Bột pha hỗn dịch phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefadroxil khan, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột khô tơi, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* dày 0,25 mm, không có chất kết dính, được chuẩn bị như sau: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn hợp dung môi *n-hexan* và *tetradecan* (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bản mỏng, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.
Dung môi khai triển: *Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin trong aceton có nồng độ 1 g trong 15 ml* (60 : 40 : 1,5).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 20 mg cefadroxil, hòa tan trong 10 ml *nước*, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cefadroxil chuẩn 0,2 % trong *nước*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 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 khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để bản mỏng khô ngoài không khí. Phun lên bản mỏng *dung dịch ninhydrin 0,2 % trong ethanol (TT)* (dung dịch này được bảo quản tránh ánh sáng), sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải giống nhau 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 thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic cefadroxil trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ mịn
Thuốc bột phải đạt độ mịn của Bột mịn (Phụ lục 3.5).

Nước
Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1,0 g bột thuốc.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Đệm phosphat pH 5,0: Hòa tan 13,6 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong *nước* vừa đủ 2000 ml và điều chỉnh tới pH 5,0 bằng *dung dịch kali hydroxyd 10 M (TT)*.
Pha động: *Acetonitril - đệm phosphat pH 5,0* (4 : 96).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefadroxil chuẩn trong đệm phosphat pH 5,0 để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc (thu được từ phép thử Đồng đều khối lượng) tương ứng với khoảng 100 mg cefadroxil vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml đệm phosphat pH 5,0 và lắc siêu âm 5 min. Pha loãng bằng đệm phosphat pH 5,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Lưu ý: Các dung dịch chuẩn và thử được sử dụng trong ngày.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm hoặc 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 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: Hệ số dung lượng k' từ 2,0 đến 3,5; số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1800, hệ số đối xứng không quá 2,2; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil trong 6 lần tiêm lặp lại mẫu chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, có trong chế phẩm từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của cefadroxil chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín.
Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

NANG CEFADROXIL
Capsulae Cefadroxili

Là nang cứng chứa cefadroxil monohydrat.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cefadroxil khan, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, 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* dày 0,25 mm, không có chất kết dính, được chuẩn bị như sau: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn hợp dung môi *n-hexan* và *tetradecan* (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bản mỏng, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.
Dung môi khai triển: *Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin trong aceton có nồng độ 1 g trong 15 ml* (60 : 40 : 1,5).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 20 mg cefadroxil, hòa tan trong 10 ml *nước*, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cefadroxil chuẩn 0,2 % trong *nước*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 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 khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để bản mỏng khô ngoài không khí. Phun lên bản mỏng *dung dịch ninhydrin 0,2 % trong ethanol (TT)* (dung dịch này được bảo quản tránh ánh sáng), sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải giống nhau 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 thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic cefadroxil trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Nước
Không được quá 7,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,5 g bột thuốc trong nang.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường: 900 ml *nước*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 30 min.
Tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với *nước* (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 263 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *nước*. Tính hàm lượng cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, so sánh với dung dịch cefadroxil chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Đệm phosphat pH 5,0: Hòa tan 13,6 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong *nước* vừa đủ 2000 ml và điều chỉnh tới pH 5,0 bằng *dung dịch kali hydroxyd 10 M (TT)*.
Pha động: *Acetonitril - đệm phosphat pH 5,0* (4 : 96).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefadroxil chuẩn trong đệm phosphat pH 5,0 để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân thuốc trong từng nang của 20 nang, tính khối lượng trung bình, trộn đều, rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cefadroxil vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml đệm phosphat pH 5,0 và lắc siêu âm 5 min. Pha loãng bằng đệm phosphat pH 5,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Lưu ý: Các dung dịch chuẩn và thử được sử dụng trong ngày.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm hoặc 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 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: Hệ số dung lượng k' từ 2,0 đến 3,5; số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1800, hệ số đối xứng không quá 2,2; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil trong 6 lần tiêm lặp lại mẫu chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, có trong nang từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của cefadroxil chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín.
Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
500 mg.

VIÊN NÉN CEFADROXIL
Tabellae Cefadroxili

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa cefadroxil.
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 cefadroxil khan, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, 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* dày 0,25 mm, không có chất kết dính, được chuẩn bị như sau: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn hợp dung môi *n-hexan* và *tetradecan* (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bản mỏng, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.
Dung môi khai triển: *Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin trong aceton có nồng độ 1 g trong 15 ml* (60 : 40 : 1,5).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg cefadroxil, hòa tan trong 10 ml *nước*, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cefadroxil chuẩn 0,2 % trong *nước*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 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 khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để bản mỏng khô ngoài không khí. Phun lên bản mỏng *dung dịch ninhydrin 0,2 % trong ethanol (TT)* (dung dịch này được bảo quản tránh ánh sáng), sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải giống nhau 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 thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic cefadroxil trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Nước
Không được quá 8,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,5 g bột viên.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường: 900 ml *nước*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 30 min.
Tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với *nước* (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 263 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *nước*. Tính hàm lượng cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, so sánh với dung dịch cefadroxil chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Đệm phosphat pH 5,0: Hòa tan 13,6 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong *nước* vừa đủ 2000 ml và điều chỉnh tới pH 5,0 bằng *dung dịch kali hydroxyd 10 M (TT)*.

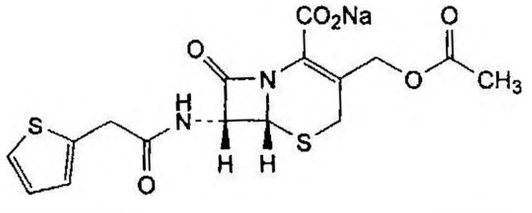
Pha động: *Acetonitril - đệm phosphat pH 5,0* (4 : 96).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefadroxil chuẩn trong đệm phosphat pH 5,0 để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 viên (loại bỏ vỏ bao, nếu có), tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cefadroxil vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml đệm phosphat pH 5,0 và lắc siêu âm 5 min. Pha loãng bằng đệm phosphat pH 5,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Lưu ý: Các dung dịch chuẩn và thử được sử dụng trong ngày.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm hoặc 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 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: Hệ số dung lượng k' từ 2,0 đến 3,5; số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1800, hệ số đối xứng không quá 2,2; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil trong 6 lần tiêm lặp lại mẫu chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, có trong viên từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của cefadroxil chuẩn.

Bảo quản
Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.
Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
500 mg, 1 g.

CEFALOTIN NATRI
Cefalotinum natricum



$C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$ P.t.l.: 418,4

Cefalotin natri là natri (6*R*,7*R*)-3-[(acetyloxy)methyl]-8-oxo-7-[(thiophen-2-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$, tính theo chế phẩm khan.
Chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất
Bột màu trắng hay gần như trắng. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol khan.

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 cefalotin natri chuẩn.
B. Chế phẩm phải cho phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi (Dung dịch S).
Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có độ hấp thụ ánh sáng ở bước sóng 450 nm (Phụ lục 4.1) không lớn hơn 0,20.

pH
pH của dung dịch S từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng
Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Góc quay cực riêng từ +124° đến +134°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch A: Hòa tan 1,742g *dikali hydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha động A: Acetonitril (TT_1) - dung dịch A (3 : 97).
Pha động B: Acetonitril (TT_1) - dung dịch A (40 : 60).
Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng:
Dung dịch thử (1): Hòa tan 75,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml với *nước*.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 75,0 mg cefalotin natri chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg *tạp chất B chuẩn của cefalotin dùng để định tính* trong *nước* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Dung dịch phân giải: Trộn đều 1 ml dung dịch thử (1), 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)* và 8 ml *nước*. Đun nóng ở 60 °C trong 12 min và làm nguội đến nhiệt độ phòng bằng nước đá. Tiêm ngay sau khi pha.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (250 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký 5 (µm)
Nhiệt độ cột: 40 °C.

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 với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 30	100 → 0	0 → 100
30 - 35	0	100

Tiêm mẫu trắng, dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1), (3) và dung dịch phân giải.
Thời gian lưu tương đối so với cefalotin (thời gian lưu khoảng 26 min) của tạp chất C khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,7; tạp chất D khoảng 0,88; tạp chất A khoảng 0,96.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa tạp chất D và cefalotin không nhỏ hơn 7,0.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1), Diện tích pic tương ứng với tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).
Diện tích pic tương ứng với tạp chất D không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Các tạp chất khác: Mỗi tạp chất có diện tích pic không được lớn hơn 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %).
Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (3,0 %).
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid (6*R*,7*R*)-3-methyl-8-oxo-7-[(thiophen-2-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (deacetoxycefalotin).
Tạp chất B: Acid (6*R*,7*R*)-3-(hydroxymethyl-8-oxo-7-[(thiophen-2-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (deacetylcefalotin).
Tạp chất C: Acid (6*R*,7*R*)-3-[(acetyloxy)methyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (7-ACA).
Tạp chất D: (5a*R*,6*R*)-6-[(thiophen-2-ylacetyl)amino]-5a,6-dihydro-3*H*,7*H*-azeto[2,1-b]furo[3,4-d][1,3]thiazin-1,7(4*H*)-dion (cefalotin lacton).

N,N-Dimethylanilin
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Acid 2-ethylhexanoic
Không được quá 0,5% (kl/kl) (Phụ lục 10.17).

Nước
Không được quá 1,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,500 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,13 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 độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

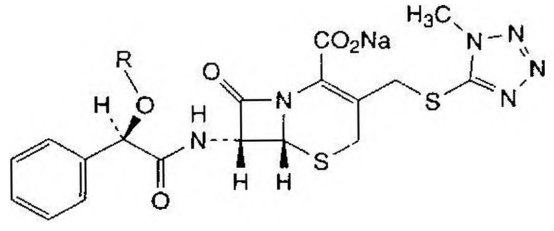
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Tiến hành như mô tả trong phần Tạp chất liên quan với những thay đổi sau:
Dung dịch B: Hòa tan 6,967 g *dikali hydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 6,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha động: Acetonitril - Dung dịch B (14 : 86).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 260 nm.
Thể tích tiêm: 5 µl.
Thời gian chạy sắc ký bằng 1,5 lần thời gian lưu của cefalotin (thời gian lưu của cefalotin natri khoảng 10 min).
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2).
Tính hàm lượng cefalotin natri, $C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$, từ diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (2) và hàm lượng $C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$ của cefalotin natri chuẩn.

Bảo quản
Tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì phải bảo quản trong bao bì kín, vô khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm
Viên nén, nang, bột pha tiêm.

CEFAMANDOL NAFAT
Cefamandoli nafas



Thành phần	R	Công thức phân tử	P.t.l
Cefamandol nafat	CHO	$C_{19}H_{17}N_6NaO_6S_2$	512,5
Cefamandol natri	H	$C_{18}H_{17}N_6NaO_5S_2$	484,5

$C_{19}H_{17}N_6NaO_6S_2$ P.t.l.: 512,5

Cefamandol nafat là hỗn hợp muối natri (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-(formyloxy)-2-phenylacetyl]amino]-3-[[(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl)sulphanyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat và natri (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-hydroxy-2-phenylacetyl]amino]-3-[[(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl) sulphanyl] methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat (cefamandol natri) với natri carbonat.
Chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Hàm lượng

Cefamandol nafat, $C_{19}H_{17}N_6NaO_6S_2$, phải từ 93,0 % đến 102,0 % (tính theo chế phẩm khan và không có natri carbonat) tổng hàm lượng cefamandol nafat và cefamandol natri tính theo cefamandol nafat;
Cefamandol natri, $C_{18}H_{17}N_6NaO_5S_2$, không được quá 10,0 % (tính theo chế phẩm khan và không có natri carbonat);
Natri carbonat, Na_2CO_3, từ 4,8 % đến 6,4 %.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng. Dễ tan trong nước, hơi tan trong methanol.

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 cefamandol nafat chuẩn.
B. Chế phẩm phải cho phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi (Dung dịch S).
Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có độ hấp thụ ánh sáng ở 475 nm (Phụ lục 4.1) không lớn hơn 0,03.

pH

pH của dung dịch S từ 6,0 đến 8,0, đo sau khi pha 30 min (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ -35,0° đến -45°, (Phụ lục 6.4, tính theo chế phẩm khan và không có natri carbonat)
Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *dung dịch đệm acetat pH 4,7 (TT_1)* và pha loãng tới 10,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch triethylamin phosphat: Hòa tan 2,0 g *natri pentansulfonat (TT)* trong 350 ml *nước*, thêm vào 40 ml *triethylamin (TT)*, chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)* và pha loãng thành 700 ml bằng *nước*.
Pha động A: Dung dịch triethylamin phosphat - nước (1 : 2).
Pha động B: Dung dịch triethylamin phosphat - methanol - acetonitril (1 : 1 : 1).
Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng:
Hỗn hợp dung môi: Hỗn hợp gồm 18 thể tích *acetonitril (TT)* và 75 thể tích dung dịch *triethylamin (TT)* 10 % (tt/tt) được chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng tới 10,0 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: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 10 ml với hỗn hợp dung môi sau đó đun nóng ở 60 °C trong 30 min.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (250 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 1	100	0
1 - 35	100 → 0	0 → 100

Tiêm mẫu trắng, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và dung dịch phân giải.
Thời gian lưu tương đối của cefamandol so với cefamandol nafat (thời gian lưu khoảng 24 min) khoảng 0,8.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa cefamandol và cefamandol nafat không nhỏ hơn 5,0.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, từng tạp chất, mỗi tạp có diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %). Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5,0 %).
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-(formyloxy)-2-phenylacetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (acid formylmandeloyl-7-amino-desacetoxy-cephalosporanic).
Tạp chất C: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-(acetyloxy)-2-phenylacetyl]amino]-3-[[(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl)sulphanyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (*O*-acetyl-cefamandol).
Tạp chất D: 1-methyl-1*H*-tetrazol-5-thiol.
Tạp chất E: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-(formyloxy)-2-phenyl-acetyl]amino]-3-[(acetyloxy)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (formylman-deloyl-7-ACA).

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,3 % (kl/kl) (Phụ lục 10.17).

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm 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.

Nước
Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,500 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,15 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 độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

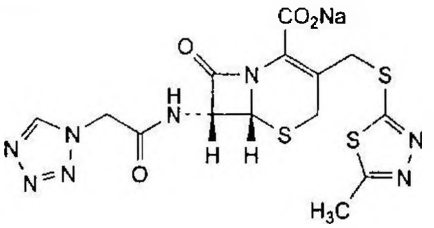
Định lượng
Cefamandol nafat
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp gồm 25 thể tích *acetonitril (TT)* và 75 thể tích dung dịch *triethylamin (TT)* 10 % (tt/tt) được chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng:
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan 50,0 mg cefamandol nafat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với pha động.
Dung dịch phân giải: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 10 ml với pha động sau đó đun nóng ở 60 °C trong 30 min.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (250 mm × 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
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch phân giải, trên sắc ký đồ thu được độ phân giải giữa hai pic chính không nhỏ hơn 7,0.
Độ lệch chuẩn tương đối không lớn hơn 0,8 %, xác định trên các lần tiêm lặp lại của ít nhất 3 dung dịch chuẩn mới pha.
Tiêm dung dịch chuẩn và dung dịch thử, từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn, hàm lượng của cefamandol nafat chuẩn, tính hàm lượng phần trăm cefamandol nafat ($C_{19}H_{17}N_6NaO_6S_2$) trên tổng hàm lượng của cefamandol nafat và cefamandol natri (được tính theo cefamandol nafat).
1 mg cefamandol natri tương đương với 1,0578 mg cefamandol nafat.
Natri carbonat
Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 50 ml *nước*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 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 hydrocloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 5,3 mg Na_2CO_3.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì phải bảo quản trong bao bì kín, vô khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm
Viên nén, nang, bột pha tiêm.

CEFAZOLIN NATRI
Cefazolinum natricum



$C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$ P.t.l: 476,5

Cefazolin natri là natri (6*R*,7*R*)-3-[[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulphanyl]-methyl]-8-oxo-7-[(1*H*-tetrazol-1-ylacetyl) amino]-5-thia-1-azabicyclo-[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng, rất dễ hút ẩm. Đa hình.
Dễ tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 5 ml *nước*, thêm 0,5 ml *acid acetic loãng (TT)*, khuấy đều và để yên trong nước đá 10 min. Lọc lấy tủa và rửa tủa với 1 ml đến 2 ml *nước*. Hòa tan tủa trong hỗn hợp *nước - aceton* (1 : 9). Bay hơi dung môi đến cắn, sau đó sấy cắn ở 60 °C trong 30 min.
Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cefazolin chuẩn.
B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 2,50 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 độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch đo ở bước sóng 430 nm không lớn hơn 0,15.

pH
Từ 4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).
Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ -15° đến -24°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Độ hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT)*. Đo độ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 350 nm. Dung dịch phải có cực đại hấp thụ tại bước sóng 272 nm. Độ hấp thụ riêng tại cực đại hấp thụ phải từ 260 đến 300 (tính theo chế phẩm khan).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 14,54 g *dinatri hydrophosphat (TT)* và 3,53 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

Pha động B: *Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký*.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động A 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 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,2 % (TT)*. Để yên 15 min đến 30 min. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 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	98	2
2 - 4	98 → 85	2 → 15
4 - 10	85 → 60	15 → 40
10 - 11,5	60 → 35	40 → 65
11,5 - 12	35	65
12 - 15	35 → 98	65 → 2
15 - 21	98	2

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của cefazolin với pic của tạp chất L ít nhất là 2,0 (Hình 1).

Giới hạn:

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (3,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (6*R*,7*R*)-7-amino-3-[[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Tạp chất B: Acid (6*R*,7*R*)-7-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-3-[[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl] methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2- carboxylic.

Tạp chất C: Acid (6*R*,7*R*)-3-methyl-8-oxo-7-[(1*H*-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Tạp chất D: Acid (6*R*,7*R*)-3-[(acetyloxy)methyl]-8-oxo-7-[(1*H*-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct -2-en-2-carboxylic.

Tạp chất E: 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol (MMTD).

Tạp chất G: (5a*R*,6*R*)-6-[(1*H*-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5a,6-dihydro-3*H*,7*H*-azeto[2,1-*b*]furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-1,7(4*H*)-dion.

Tạp chất H: Acid (6*R*,7*R*)-3-[(acetyloxy)methyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (7-ACA).

Tạp chất I: Acid 2-[carboxy[(1*H*-tetrazol-1-ylacetyl)amino] methyl]-5-[[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl]methyl]-5,6-dihydro-2*H*-1,3-thiazin-4-carboxylic (acid cefazoloic).

Tạp chất J: Acid 2-[carboxy[(1*H*-tetrazol-1-ylacetyl)amino] methyl]-5-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-2*H*-1,3-thiazine-4-carboxylic (Acid hydrolysed cefazoloic).

Tạp chất K: (6*R*,7*R*)-3-[[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) sulfanyl]methyl]-8-oxo-7-[(1*H*-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxamid(cefazolinamid).

Tạp chất L: Acid (6*R*,7*S*)-3-[[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) sulfanyl]methyl]-8-oxo-7-[(1*H*-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

N,N-Dimethylanilin

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Nước

Không được quá 6,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,15 EU/mg (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril - dung dịch đệm phosphat* (10 : 90).

Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 2,77 g *dinatri hydrophosphat (TT)* và 1,86 g *acid citric (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 50,0 mg cefazolin chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 5,0 mg cefuroxim natri chuẩn trong 10,0 ml dung dịch chuẩn (1) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (2), độ phân giải giữa pic của cefazolin với pic của cefuroxim ít nhất là 2,0.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử, dung dịch chuẩn (1).

Tính hàm lượng của cefazolin dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (1) và hàm lượng của cefazolin trong cefazolin chuẩn.

Hàm lượng phần trăm của cefazolin natri trong chế phẩm bằng hàm lượng phần trăm của cefazolin nhân với 1,048.

Bảo quản

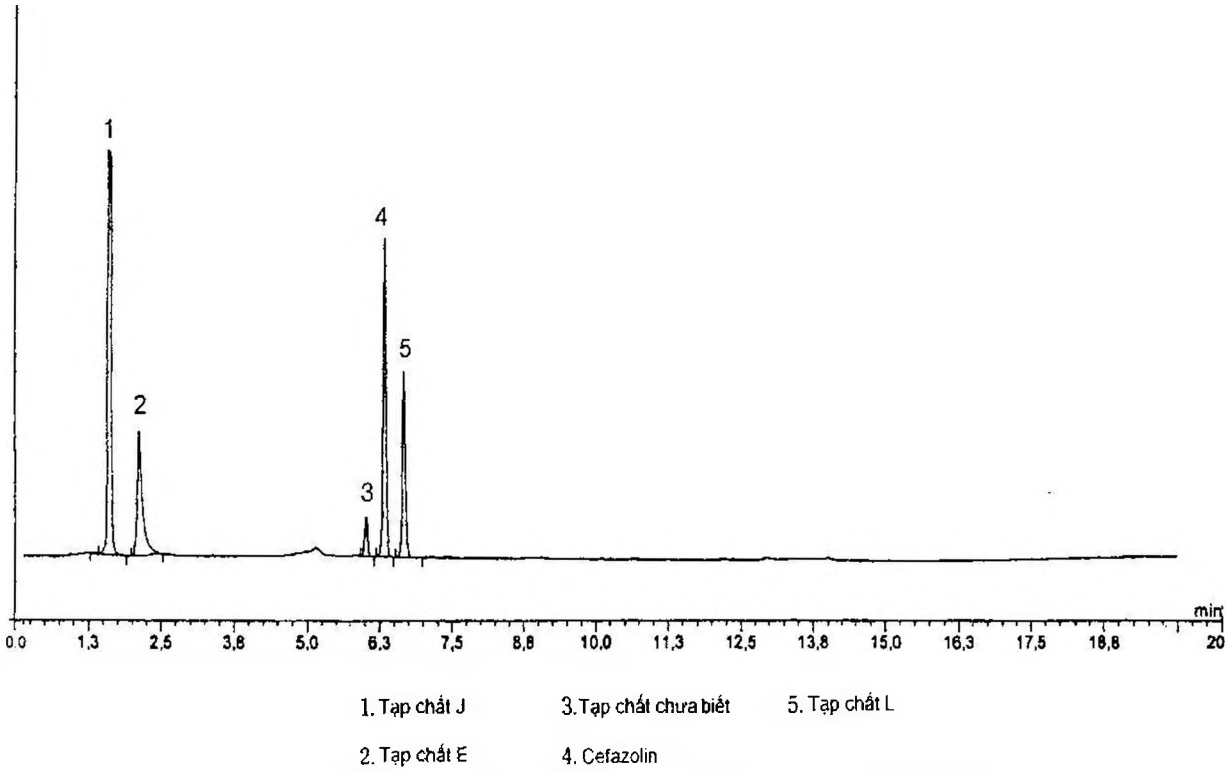
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Nếu là chế phẩm vô khuẩn phải bảo quản trong đồ đựng vô trùng, kín, tránh nhiễm khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, dung dịch nhỏ mắt.



Hình 1: Sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2) của phép thử Tạp chất liên quan.

BỘT PHA TIÊM CEFAZOLIN
Cefazolini pulvis ad injectionem

Bột pha tiêm cefazolin là bột kết tinh vô khuẩn của cefazolin natri đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chỉ pha với nước vô khuẩn để tiêm ngay trước khi dùng.
Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefazolin, $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$, phải đạt từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Tinh thể hoặc bột kết tinh màu trắng ngà.

Định tính
A. 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 cefazolin natri trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Chế phẩm phải có phản ứng đặc trưng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm
pH của dung dịch chế phẩm 10,0 % trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* từ 4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Độ trong của dung dịch
Dung dịch chế phẩm 10,0 % trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* phải trong (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ của dung dịch trên ở bước sóng 430 nm không quá 0,15 (Phụ lục 4.1).

Nước
Không được quá 6,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,3 g bột thuốc.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Acid acetic băng - nước - aceton - ethyl acetat* (10 : 10 : 20 : 50).
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng thích hợp chế phẩm trong *nước* để được dung dịch có nồng độ cefazolin 5,0 %.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 25 thể tích với *nước*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 3 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích với *nước*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 50 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng trong luồng khí nitrogen. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Tiếp tục đặt bản mỏng trong bình bão hòa hơi iod cho tới khi các vết xuất hiện rõ nhất và quan sát. Trên sắc ký đồ, quan sát bằng cả hai cách, bất kỳ một vết phụ nào của dung dịch thử đều không được đậm hơn vết của dung dịch đối chiếu (1) (4 %) và không được có quá một vết đậm hơn vết của dung dịch đối chiếu (2) (1,5 %).

Nội độc tố vi khuẩn
Tiến hành theo Phép thử nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2). Hòa tan một lượng chế phẩm trong *nước BET* để thu được dung dịch có nồng độ cefazolin 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 1,5 EU/ml. Giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Acetonitril - dung dịch có chứa dinatri hydrophosphat khan 0,277 % và acid citric 0,186 %* (10 : 90).
Dung dịch thử: Cân chính xác và hòa tan một lượng chế phẩm trong *nước* để được dung dịch có nồng độ cefazolin khoảng 0,1 %.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch cefazolin natri chuẩn 0,1 % trong *nước*.
Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa cefazolin natri chuẩn 0,01 % và cefuroxim natri chuẩn 0,005 % trong *nước*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh C (5µm đến 10 µm) (Spherisorb ODS 1 là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 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: Tiêm dung dịch phân giải, điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của pic đạt ít nhất 50 % chiều cao thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa pic của cefazolin và cefuroxim không nhỏ hơn 2,0. Điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động để đạt yêu cầu trên, nếu cần.
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng cefazolin, $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$, trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử, và hàm lượng $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$, của cefazolin natri chuẩn.

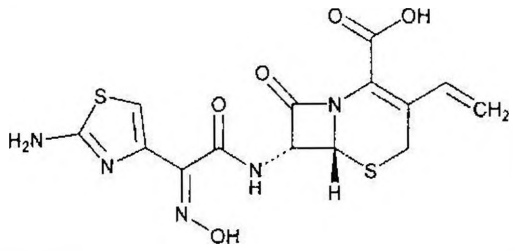
Bảo quản
Để ở nơi khô, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
250 mg, 500 mg, 1000 mg.

CEFDINIR

Cefdinirum



$C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$ P.t.l: 395,41

Cefdinir là acid (6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino)acetylamino]-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic, phải chứa từ 940 µg/mg đến 1030 µg/mg $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng đến vàng nhạt.

Thực tế không tan trong nước, trong ethanol 96 % và trong diethylether. Hơi tan trong dung dịch đệm phosphat hỗn hợp 0,1 M pH 7,0.

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 cefdinir chuẩn.

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

Góc quay cực riêng

Từ -61° đến -67°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong dung dịch đệm trong phần Định lượng và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Nước

Không được quá 2,0 %.

Dùng hỗn hợp *formamid - methanol* (2 : 1) làm dung môi pha mẫu.

Tro sulfat

Không được quá 0,20 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch A, dung dịch B, dung dịch C, dung dịch D và dung dịch đệm chuẩn bị như mô tả trong phần Định lượng.

Pha động E: Thêm 0,4 ml dung dịch D vào 1000 ml dung dịch C.

Pha động F: Acetonitril - methanol - dung dịch C - dung dịch D (300 : 200 : 500 : 0,4).

Dung dịch thử gốc: Hòa tan 200,0 mg chế phẩm trong *dung dịch đệm* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thử gốc với dung dịch C để được dung dịch có chứa cefdinir 1,5 mg/ml. Dung dịch này chỉ pha ngay trước khi dùng.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng dung dịch thử với dung dịch C để được dung dịch có chứa cefdinir 15 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) với dung dịch C để được dung dịch có chứa cefdinir 1,5 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch có chứa 1,5 mg/ml cefdinir chuẩn và 0,1 mg/ml tạp chất A chuẩn của cefdinir trong dung dịch C (ban đầu có thể hòa tan trong dung dịch đệm nhưng dung dịch đệm chỉ được chiếm 15 % trong thể tích cuối cùng).

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động E (% tt/tt)	Pha động F (% tt/tt)
0	95	5
2	95	5
22	75	25
32	50	50
37	50	50
38	95	5
58	95	5

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,8 lần thời gian lưu của cefdinir.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tạp chất A cho 4 pic: pic 1 và pic 2 rửa giải trước pic cefdinir, pic 3 và pic 4 rửa giải sau pic cefdinir; hệ số phân giải giữa pic cefdinir và pic thứ 3 của tạp chất A ít nhất là 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefdinir từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu (3) không lớn hơn 2,0 %.

Tỷ số đáp ứng của diện tích pic cefdinir thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) từ 7 % đến 13 % so với diện tích pic cefdinir thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Hàm lượng của mỗi tạp riêng được đánh giá dựa trên diện tích pic của từng tạp so với tổng diện tích tất cả các pic trên sắc ký đồ dung dịch thử.

Thời gian lưu tương đối và giới hạn của từng tạp chất thể hiện ở bảng sau

Tên tạp	Thời gian lưu tương đối	Giới hạn, không lớn hơn (%)
Thiazolylacetyl glycin oxim[a]	0,10	0,5
Thiazolylacetyl glycin oxim acetal[b]	0,12	0,5
3-Methyl cefdinir[c]	0,74	0,7
Tạp chất A của cefdinir (cefdinir mở vòng lacton a)[d,e]	0,85	
Tạp chất A của cefdinir (cefdinir mở vòng lacton b)[d,e]	0,93	0,7
Tạp chất A của cefdinir (cefdinir mở vòng lacton c)[d,e]	1,11	
Tạp chất A của cefdinir (cefdinir mở vòng lacton d)[d,e]	1,14	
Cefdinir lacton[f]	1,22	0,5
Cefdinir isoxazol analog[g]	1,36	0,5
E-Cefdinir[h]	1,51	0,7
Cefdinir decarboxy mở vòng lacton a[i,j]	1,61	0,5
Cefdinir decarboxy mở vòng lacton b[i,j]	1,64	
Tạp chất khác	—	0,2
Tổng tạp chất	—	3,0

Ghi chú:

[a] 1*N*-[(*Z*)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino)acetyl]glycin.

[b] (*Z*)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-*N*-(2,2-dihydroxyethyl)-2-(hydroxyimino)acetamid.

[c] Acid (6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino) acetamido]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

[d] Acid 2(*R*)-2-[(*Z*)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino) acetamido)]-2-[(2*RS*,5*RS*)-5-methyl-7-oxo-2,4,5,7-tetrahydro -1*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl]acetic.

[e] Tạp chất A của cefdinir là hỗn hợp của 4 đồng phân: cefdinir mở vòng lacton a, b, c và d. Tổng diện tích 4 pic là giá trị báo cáo. Giới hạn của tổng 4 đồng phân là 0,7 %.

[f] (*Z*)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino)-*N*-[(3*RS*,5a*R*,6*R*)-3-methyl-1,7-dioxo-1,3,4,5a,6,7-hexahydroazeto[2,1-*b*]furo[3,4-*d*] [1,3]thiazin-6-yl]acetamid.

[g] Acid (6*R*,7*R*)-7-(4-hydroxyisoxazole-3-carboxamido)-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

[h] Acid(6*R*,7*R*)-7-[(*E*)-2-(2-aminothiazol-4-yl-)-2-(hydroxyimino) acetamido]-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

[i] (*Z*)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(hydroxyimino)-*N*-[[(2*RS*,5*RS*)-5-methyl-7-oxo-2,4,5,7-tetrahydro-1*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl] methyl]acetamid.

[j] Cefdinir decarboxy mở vòng lacton là hỗn hợp của 2 đồng phân: cefdinir decarboxy mở vòng lacton a và b. Tổng diện tích 2 pic là giá trị báo cáo. Giới hạn của tổng 2 đồng phân là 0,5 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 14,2 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong vừa đủ 1000 ml *nước*.

Dung dịch B: Hòa tan 13,6 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong vừa đủ 1000 ml *nước*.

Dung dịch C: Pha loãng *dung dịch tetramethylamoni hydroxyd (TT)* với *nước* để được dung dịch có nồng độ 0,1 %. Điều chỉnh pH của dung dịch thu được đến pH 5,5 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)*.

Dung dịch D: Hòa tan 3,72 g *natri edetat (TT)* trong vừa đủ 100 ml *nước*.

Dung dịch đệm: Phối hợp dung dịch A và dung dịch B với lượng thích hợp (khoảng 2 : 1) để được dung dịch có pH 7,0.

Pha động: Acetonitril - methanol - dung dịch C - dung dịch D (300 : 200 : 4500 : 2).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong dung dịch đệm và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 20,0 mg cefdinir chuẩn trong dung dịch đệm và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Pha dung dịch có chứa 0,2 mg/ml cefdinir chuẩn và 0,5 mg/ml tạp chất A chuẩn của cefdinir trong dung dịch đệm.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 µl.

Cách tiến hành

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, tạp chất A phải cho 4 pic đáp ứng; hệ số phân giải giữa pic thứ 2 của tạp chất A chuẩn và cefdinir ít nhất là 1,2; hệ số đối xứng của pic cefdinir không lớn hơn 1,5.

Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefdinir giữa 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, từ diện tích pic cefdinir thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$ của cefdinir chuẩn.

Bảo quản

Để trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc bột.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFDINIR

Pulveres Cefdiniri ad suspensionum peroralum

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa cefdinir. Có thể có thêm các tá dược thích hợp tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định hỗn dịch....

Hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Hỗn dịch thuốc" (Phụ lục 1.5).

Bột pha hỗn dịch phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột thuốc khô tơi, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính

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 cefdinir trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường: 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8 (Trộn 250 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)* với 112,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,2 N (CĐ)* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Đối với chế phẩm đóng gói đơn liều, lấy toàn bộ lượng thuốc của từng đơn vị, phân tán trong 5 ml *nước*. Đối với chế phẩm đóng gói đa liều, cân chính xác 5 ml hỗn dịch thuốc đã pha như hướng dẫn ghi trên nhãn để thử.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan (nếu cần) để thu được dung dịch có nồng độ cefdinir khoảng 10 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng cefdinir chuẩn, hòa tan và pha loãng bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tương đương nồng độ của dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 290 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch cefdinir chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$ trong cefdinir chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

pH

Từ 3,2 đến 4,8 (Phụ lục 6.2).

Sử dụng hỗn dịch pha theo hướng dẫn ghi trên nhãn để đo.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 14,2 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong *nước* vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch B: Hòa tan 13,6 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong *nước* vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch C: Pha loãng *dung dịch tetramethylamoni hydroxyd (TT)* bằng *nước* để thu được dung dịch có nồng độ 0,1 %. Điều chỉnh đến pH 5,5 ± 0,1 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)*.

Dung dịch D: Hòa tan 3,72 g *natri edetat (TT)* trong *nước* vừa đủ 100 ml.

Dung dịch đệm: Trộn một tỷ lệ thích hợp dung dịch A và dung dịch B (khoảng 2 : 1) để thu được dung dịch có pH 7,0.

Pha động: Acetonitril - methanol - dung dịch C - dung dịch D (300 : 200 : 4500 : 2), điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng cefdinir chuẩn và tạp chất A chuẩn của cefdinir trong dung dịch đệm để thu được dung dịch có nồng độ cefdinir khoảng 0,2 mg/ml và tạp chất A khoảng 0,5 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefdinir chuẩn trong dung dịch đệm để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,2 mg/ml.

Dung dịch thử: Đối với chế phẩm đóng gói đơn liều, cân chính xác một lượng bột thuốc sau khi xác định độ đồng đều khối lượng; đối với chế phẩm đóng gói đa liều, cân chính xác một lượng hỗn dịch tạo thành pha như qui định trên nhãn tương ứng với khoảng 100 mg cefdinir vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung dịch đệm và lắc siêu âm 30 min. Pha loãng bằng dung dịch đệm đến định mức, lắc đều, ly tâm lấy dịch trong. Hút chính xác 10,0 ml dịch trong vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng dung dịch đệm đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min, có thể điều chỉnh tốc độ dòng sao cho thời gian lưu của cefdinir khoảng 8 min.

Thể tích tiêm: 5 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, tạp chất A cho 4 pic: pic 1 và pic 2 rửa giải trước pic cefdinir, pic 3 và pic 4 rửa giải sau pic cefdinir. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic 2 của tạp chất A và pic cefdinir không nhỏ hơn 1,2; Hệ số đối xứng của pic cefdinir không lớn hơn 1,5; Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefdinir trong các lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Từ diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$ của cefdinir chuẩn và khối lượng riêng của hỗn dịch (đối với dạng đóng gói đa liều, xác định theo phụ lục 6.5), tính hàm lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, có trong chế phẩm.
Ghi chú:
Tạp chất A: Hợp chất mở vòng lacton của cefdinir.

Bảo quản
Thuốc bột được bảo quản trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.
Hỗn dịch đa liều sau khi pha được bảo quản trong khoảng thời gian và ở nhiệt độ như hướng dẫn trên nhãn.

Nhãn
Nhãn cần qui định cách pha bột thuốc thành hỗn dịch và ghi lượng tương ứng cefdinir ($C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$) có trong một đơn vị thể tích hỗn dịch tạo thành (đối với dạng đóng gói đa liều).

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
Chế phẩm đơn liều: 125 mg, 250 mg và 300 mg.
Chế phẩm đa liều: 125 mg/5 ml và 250 mg/5 ml.

NANG CEFDINIR
Capsulae Cefdiniri

Là nang cứng chứa cefdinir.
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 cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1).
Dung dịch đệm: Chuẩn bị như phần Định lượng.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng cefdinir chuẩn trong dung dịch đệm để thu được dung dịch có nồng độ cefdinir khoảng 10 µg/ml.
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc trong nang, hòa tan và pha loãng bằng dung dịch đệm để thu được dung dịch có nồng độ cefdinir khoảng 10 µg/ml, lọc.
Cách tiến hành: Ghi phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu trong dải sóng từ 220 nm đến 350 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là dung dịch đệm. Phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thử phải cho các cực đại và cực tiểu hấp thụ tại các bước sóng tương tự như trên phổ 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 cefdinir trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường: 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8 (Trộn 250 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)* với 112,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,2 N (CĐ)* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml).
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 với môi trường hòa tan (nếu cần) để thu được dung dịch có nồng độ cefdinir khoảng 10 µg/ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng cefdinir chuẩn, hòa tan và pha loãng bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tương đương nồng độ của dung dịch thử.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 290 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, hòa tan trong mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch cefdinir chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$ trong cefdinir chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch A: Hòa tan 14,2 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong *nước* vừa đủ 1000 ml.
Dung dịch B: Hòa tan 13,6 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong *nước* vừa đủ 1000 ml.
Dung dịch C: Pha loãng *dung dịch tetramethylamoni hydroxyd (TT)* bằng *nước* để thu được dung dịch có nồng độ 0,1 %. Điều chỉnh đến pH 5,5 ± 0,1 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).*
Dung dịch D: Hòa tan 3,72 g *natri edetat (TT)* trong *nước* vừa đủ 100 ml.
Dung dịch đệm: Trộn một tỷ lệ thích hợp dung dịch A và dung dịch B (khoảng 2 : 1) để thu được dung dịch có pH 7,0.
Pha động: *Acetonitril - methanol - dung dịch C - dung dịch D* (300 : 200 : 4500 : 2), điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần.
Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng cefdinir chuẩn và tạp chất A chuẩn của cefdinir trong dung dịch đệm để thu được dung dịch có nồng độ cefdinir khoảng 0,2 mg/ml và tạp chất A khoảng 0,5 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefdinir chuẩn trong dung dịch đệm để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,2 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 nang, xác định khối lượng trung

bình của bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn và trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 100 mg cefdinir vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung dịch đệm và lắc siêu âm 30 min. Pha loãng bằng dung dịch đệm đến định mức, lắc đều, lọc. Hút chính xác 10,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng dung dịch đệm đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min, có thể điều chỉnh tốc độ dòng sao cho thời gian lưu của cefdinir khoảng 8 min.

Thể tích tiêm: 5 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải và dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, tạp chất A cho 4 pic: pic 1 và pic 2 rửa giải trước pic cefdinir, pic 3 và pic 4 rửa giải sau pic cefdinir. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic 2 của tạp chất A và pic cefdinir không nhỏ hơn 1,2; Hệ số đối xứng của pic cefdinir không lớn hơn 1,5; Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefdinir trong các lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$, có trong nang dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng cefdinir, $C_{14}H_{13}N_5O_5S_2$ có trong cefdinir chuẩn.

Ghi chú:

Tạp chất A: Hợp chất mở vòng lacton của cefdinir.

Bảo quản

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

Loại thuốc

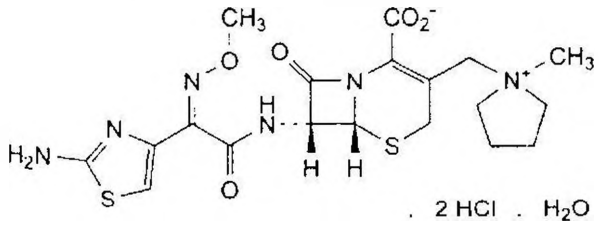
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

300 mg.

CEFEPIM HYDROCLORID MONOHYDRAT

Cefepimi hydrochloridum monohydricum



$C_{19}H_{24}N_6O_5S_2.2HCl.H_2O$ P.t.l: 571,5

Cefepim hydroclorid monohydrat là (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[(1-methylpyrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0] oct-2-en-2-carboxylat dihydroclorid monohydrat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2.2HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Là sản phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng.

Dễ tan trong nước và methanol, thực tế không tan trong methylen clorid.

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 cefepim dihydroclorid monohydrat chuẩn.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong *nước* 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 dung dịch màu mẫu V_3 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ +40° đến +45°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hoà tan 0,250 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất G

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

Pha động: Acetonitril - dung dịch acid nitric 0,01 M (1 : 100), lọc qua màng lọc 0,2 µm.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *dung dịch acid nitric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,250 g *N-methylpyrolidin (TT)* (tạp chất G) trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid nitric 0,01 M (TT).*

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 0,250 g *pyrolidin (TT)* trong *dung dịch acid nitric 0,01 M (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 bằng *dung dịch acid nitric 0,01 M (TT).* Trộn 5 ml dung dịch thu được với 5 ml dung dịch đối chiếu (1).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *nhựa trao đổi cation mạnh* (5 µm).

Detector dẫn điện.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,1 lần thời gian lưu của cefepim.
Với điều kiện sắc ký như trên, thời gian lưu của cefepim khoảng 50 min, pic doãng.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng không lớn hơn 2,5 đối với tạp chất G; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất G của 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu (1) không lớn hơn 5,0 %. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh-hõm (H_p/H_v) giữa pic pyrolidin và pic tạp chất G không nhỏ hơn 3.
Tính hàm lượng của tạp chất G trong chế phẩm dựa vào dung dịch đối chiếu (1).
Giới hạn:
Tạp chất G: Không được quá 0,5 %.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). *Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng hoặc bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ từ 4 °C đến 8 °C không quá 12 h.*
Pha động A: Acetonitril - dung dịch A (10 : 90).
Pha động B: Acetonitril - dung dịch A (50 : 50).
Dung dịch A: Hòa tan 0,68 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng *dung dịch kali hydroxyd 0,5 M (TT).*
Dung dịch thử: Hòa tan 70,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động A. Siêu âm trong 30 s và khuấy trong 5 min.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 70,0 mg cefepim dihydroclorid monohydrat chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động A. Siêu âm trong 30 s và khuấy trong 5 min.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động A.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 7 mg cefepim dihydroclorid monohydrat chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký (chứa tạp chất A, B và F) trong pha động A và pha loãng thành 5 ml bằng pha động A.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 2 mg tạp chất E chuẩn của cefepim trong pha động A và pha loãng thành 25,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động A.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 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 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	100	0
10 - 30	100 → 50	0 → 50
30 - 35	50	50
35 - 36	50 → 100	50 → 0
36 - 45	100	0

Tiến hành sắc ký với mẫu trắng, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cefepim dihydroclorid monohydrat chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của của tạp chất A, B và F. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất E.
Thời gian lưu tương đối so với cefepim (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất E khoảng 0,4; tạp chất F khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 2,5; tạp chất B khoảng 4,1.
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 F và pic cefepim ít nhất là 1,5.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 1,4; tạp chất B là 1,4; tạp chất E là 1,8.
Trên sắc ký đồ dung dịch thử:
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).
Tạp chất B, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).
Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).
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 (2) (0,10 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: (6*R*,7*R*)-7-{[(2*E*)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino) acetyl]amino}-3-[(1-methylpyrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat (*anti*-cefepim).
Tạp chất B: (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-[2-[[(2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl) (methoxyimino)acetyl]amino]thiazol-4-yl](methoxyimino) acetyl]amino]-3-[(1-methylpyrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat.

Tạp chất C: (2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-*N*-(formylmethyl)-2-(methoxyimino)acetamid.
Tạp chất D: Acid (2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino) acetic.
Tạp chất E: (6*R*,7*R*)-7-amino-3-[(1-methylpyrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat.
Tạp chất F: (6*R*,7*R*)-7-[[[(6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[(1-methylpyrolidinio) methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-yl] carbonyl]amino]-3-[(1-methylpyrolidinio)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat.
Tạp chất G: 1-methylpyrolidin (*N*-methylpyrolidin).

Nước
Từ 3,0 % đến 4,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,400 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,04 EU/mg (Phụ lục 13.2) nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu nào loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

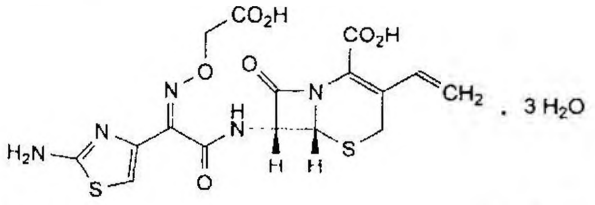
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Pha động: Pha động A.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1). Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,4 lần thời gian lưu của cefepim.
Tính hàm lượng phần trăm của $C_{19}H_{26}Cl_2N_6O_5S_2$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{19}H_{26}Cl_2N_6O_5S_2$ trong cefepim dihydroclorid monohydrat chuẩn.

Bảo quản
Tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì phải bảo quản trong đồ bao gói kín, vô khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm
Viên nén, nang, bột pha tiêm.

CEFIXIM
Cefiximum



$C_{16}H_{15}N_5O_7S_2.3H_2O$ P.t.l: 507,5

Cefixim là acid (6*R*,7*R*)-7-[[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(carboxymethoxy)imino]acetyl]amino]-3-ethenyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic trihydrat, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng, hơi hút ẩm. Khó tan trong nước, tan trong methanol, hơi tan trong ethanol khan, thực tế không tan trong ethyl acetat.

Định tính
Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cefixim chuẩn.
Nếu phổ thu được của chế phẩm khác với phổ của chất chuẩn, hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong *methanol (TT)*, bốc hơi dung dịch thu được tới khô và đo phổ mới của các cắn thu được.

pH
Phân tán 0,5 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. pH của hỗn dịch thu được phải từ 2,6 đến 4,1 (Phụ lục 6.2).

Ethanol (Phụ lục 10.14)
Không được quá 1,0 % (kl/kl), xác định bằng phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2), dùng phương pháp thêm chuẩn.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp *dimethylacetamid - nước* (1 : 4), pha loãng dung dịch thu được thành 25,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Acetonitril - dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd* (250 : 750).
Dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd: Hòa tan 8,2 g *tetrabutylamoni hydroxyd (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 800 ml với cùng dung môi, điều chỉnh đến pH 6,5 bằng *dung dịch acid phosphoric 2 M (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg cefixim chuẩn trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg cefixim chuẩn trong 10 ml *nước*. Đun nóng trên cách thủy trong 45 min. Để nguội (để tạo tạp chất D). Tiêm ngay lập tức.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3).
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của cefexim.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của cefexim và pic của tạp chất D ít nhất là 2,0. Nếu cần điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động.
Giới hạn:
Các tạp chất: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).
Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (3 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid 2-[[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(carboxymethoxy)imino]acetyl]amino]-2-[(2*R*)-5-methyl-7-oxo-1,2,5,7-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl]acetic.
Tạp chất B: Acid 2-[[[(*Z*)-1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[[[(2*R*,5*RS*)-5-methyl-7-oxo-1,2,5,7-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl]methyl]amino]-2- oxoethyliden]amino]oxy]acetic.
Tạp chất C: Acid (6*R*,7*S*)-7-[[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(carboxymethoxy)imino]acetyl]amino]-3-ethenyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (cefixim 7-epimer).
Tạp chất D: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[(*E*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(carboxymethoxy)imino]acetyl]amino]-3-ethenyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (cefixim *E*- isomer).
Tạp chất E: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(carboxymethoxy)imino]acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.
Tạp chất F: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(2-ethoxy-2-oxoethoxy)imino]acetyl]amino]-3-ethenyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

Nước
Từ 9,0 % đến 12,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,200 g chế phẩm.

Tro sulfat
Không được quá 0,2 % (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 (1).
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefexim trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) thu được từ 6 lần tiêm không được lớn hơn 1,0 %.
Tính hàm lượng của $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ trong cefexim chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm
Viên nén, nang, thuốc bột.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFIXIM
Pulveres Cefiximi ad suspensionum peoralum

Là thuốc bột pha hỗn dịch uống chứa cefixim, có thể có thêm một số chất tạo mùi vị, chất bảo quản.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefixim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột tơi khô, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính
A. 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 cefixim trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Cân một lượng bột thuốc và hòa tan bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (xem mục Định lượng) để tạo thành dung dịch có chứa khoảng 10 µg cefixim trong 1 ml, lọc. Phổ hấp thụ ánh sáng của dịch lọc thu được phải có cực đại ở 288 nm (Phụ lục 4.1).

Nước
Không được quá 9,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1,0 g bột thuốc.

pH
pH của hỗn dịch tạo thành được chuẩn bị như hướng dẫn trên nhãn phải từ 2,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, dung dịch đệm phosphat pH 7,0 và *Điều kiện sắc ký* như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 0,1 g cefixim vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với dung dịch đệm phosphat pH 7,0.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trong sắc ký đồ thu được ít nhất là 50 % thang đo. Tiêm dung dịch thử và tiếp tục chạy sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic chính.
Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào, ngoại trừ pic chính, không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %); tổng diện tích của tất cả các pic, ngoại trừ pic chính, không được lớn hơn 6 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6,0 %).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Acetonitril - dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd* (250 : 750).
Dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd: Hòa tan 8,2 g *tetrabutylamoni hydroxyd (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 800 ml với cùng dung môi, điều chỉnh đến pH 6,5 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.
Dung dịch kali dihydrophosphat: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong *nước* vừa đủ 500 ml.
Dung dịch đệm phosphat pH 7,0: Hòa tan 7,1 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong *nước* vừa đủ 500 ml. Điều chỉnh pH tới 7,0 bằng *dung dịch kali dihydrophosphat*.
Dung dịch phân giải: Hòa tan cefixim chuẩn trong *nước* để thu được dung dịch có nồng độ 0,5 mg/ml. Làm nóng dung dịch trong cách thủy ở 95 °C trong 45 min. Để nguội, lọc và sử dụng ngay.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefixim chuẩn trong dung dịch đệm phosphat pH 7,0 để thu được dung dịch có nồng độ cefixim khoảng 0,1 mg/ml.
Dung dịch thử: Lấy bột thuốc sau khi xác định Độ đồng đều khối lượng, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,2 g cefixim khan vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm), duy trì ở nhiệt độ 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: Điều chỉnh sao cho thời gian lưu của cefixim khoảng 10 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 phân giải, thời gian lưu tương đối của cefixim là 1,0 và của cefixim E-isomer là 0,9; độ phân giải giữa 2 pic cefixim và cefixim E-isomer không nhỏ hơn 2,0. Số đĩa lý thuyết tính trên pic cefixim không nhỏ hơn 4000.
Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefixim không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng cefixim khan, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ của cefixim chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
100 mg, 200 mg.

NANG CEFIXIM
Capsulae Cefiximi

Là nang cứng chứa cefixim.
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 cefixim khan, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. 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 cefixim trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Cân một lượng bột thuốc trong nang và hòa tan bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (xem mục Định lượng) để tạo thành dung dịch có chứa khoảng 10 µg cefixim trong 1 ml, lọc. Phổ hấp thụ ánh sáng của dịch lọc thu được phải có cực đại ở bước sóng 288 nm (Phụ lục 4.1).

Nước
Không được quá 12,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,3 g bột thuốc trong nang đã nghiền mịn.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, dung dịch đệm phosphat pH 7,0 và *Điều kiện sắc ký* chuẩn bị như mô tả ở mục Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,1 g cefixim vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với dung dịch đệm phosphat pH 7,0.
Cách tiến hành: Tiêm dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trong sắc ký đồ thu được ít nhất là 50 % thang đo. Tiêm dung dịch thử và tiếp tục chạy sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic chính.
Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào, ngoại trừ pic chính, không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %); tổng diện tích của tất cả các pic, ngoại trừ pic chính, không được lớn hơn 6 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6,0 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm phosphat 0,05 M pH 7,2 được chuẩn bị như sau: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước* và điều chỉnh đến pH 7,2 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*.
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. Pha loãng dịch lọc thu được với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ cefixim 10 µg/ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng cefixim chuẩn, hòa tan trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ cefixim tương đương với nồng độ cefixim của dung dịch thử. Có thể sử dụng một lượng *methanol (TT)* không quá 0,1 % tổng thể tích của dung dịch chuẩn để hòa tan chất chuẩn trước khi pha loãng bằng môi trường hòa tan và có thể lắc siêu âm.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 288 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng cefixim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, hòa tan trong mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ trong cefixim chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng cefixim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, 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 hydroxyd* (250 : 750).
Dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd: Hòa tan 8,2 g *tetrabutylamoni hydroxyd (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 800 ml với cùng dung môi, điều chỉnh đến pH 6,5 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.
Dung dịch kali dihydrophosphat: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong *nước* vừa đủ 500 ml.
Dung dịch đệm phosphat pH 7,0: Hòa tan 7,1 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong *nước* vừa đủ 500 ml. Điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *dung dịch kali dihydrophosphat*.
Dung dịch phân giải: Hòa tan cefixim chuẩn trong *nước* để thu được dung dịch có nồng độ 0,5 mg/ml. Làm nóng dung dịch trong cách thủy ở 95 °C trong 45 min. Để nguội, lọc và sử dụng ngay.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefixim chuẩn trong dung dịch đệm phosphat pH 7,0 để thu được dung dịch có nồng độ cefixim khoảng 0,1 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,2 g cefixim khan vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm), duy trì ở nhiệt độ 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: Điều chỉnh sao cho thời gian lưu của cefixim khoảng 10 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 phân giải, thời gian lưu tương đối của cefixim là 1,0 và của cefixim E-isomer là 0,9; độ phân giải giữa 2 pic cefixim và cefixim E-isomer không nhỏ hơn 2,0. Số đĩa lý thuyết tính trên pic cefixim không nhỏ hơn 4000. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefixim không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng cefixim khan, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ của cefixim chuẩn.

Bảo quản
Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.
Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
100 mg, 200 mg.

VIÊN NÉN CEFIXIM
Tabellae Cefiximi

Là viên nén bao phim chứa cefixim.
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:

Hàm lượng cefixim khan, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
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 cefixim trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Nước
Không được quá 10,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,3 g bột viên đã nghiền mịn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm phosphat 0,05 M pH 7,2 được chuẩn bị như sau: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước* và điều chỉnh đến pH 7,2 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 288 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng cefixim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch cefixim chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi. (*Lưu ý*: Có thể sử dụng một lượng methanol không quá 0,1 % tổng thể tích của dung dịch chuẩn để hòa tan chất chuẩn trước khi pha loãng bằng môi trường hòa tan và có thể lắc siêu âm).
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng cefixim, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, 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 tetrabutylamoni hydroxyd: Pha loãng 25 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,4 M* với *nước* vừa đủ 1000 ml, điều chỉnh đến pH 6,5 bằng *dung dịch acid phosphoric 1,5 M (TT)*.
Pha động: Hỗn hợp 250 thể tích *acetonitril (TT)* và 750 thể tích *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd*.
Dung dịch kali dihydrophosphat: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong *nước* vừa đủ 500 ml.
Dung dịch đệm phosphat pH 7,0: Hòa tan 7,1 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong *nước* vừa đủ 500 ml. Điều chỉnh tới pH 7,0 bằng *dung dịch kali dihydrophosphat*.
Dung dịch phân giải: Hòa tan cefixim chuẩn trong *nước* để thu được dung dịch có nồng độ 0,5 mg/ml. Làm nóng dung dịch trên trong cách thủy ở 95 °C trong 45 min. Để nguội, lọc và sử dụng ngay.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefixim chuẩn trong dung dịch đệm phosphat pH 7,0 để thu được dung dịch có nồng độ cefixim khoảng 0,1 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên đã loại bỏ lớp bao phim và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,2 g cefixim khan vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm), duy trì ở nhiệt độ 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: Điều chỉnh sao cho thời gian lưu của cefixim khoảng 10 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 phân giải, độ phân giải giữa 2 pic cefixim và cefixim E-isomer 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 cefixim không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng cefixim khan, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ của cefixim chuẩn.

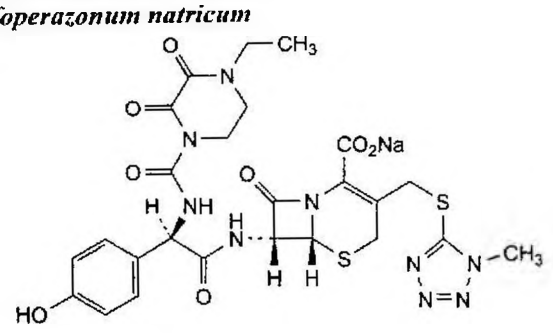
Bảo quản
Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.
Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
100 mg.

CEFOPERAZON NATRI

Cefoperazonum natricum



$C_{25}H_{26}N_9NaO_8S_2$ P.t.l.: 668,0

Cefoperazon natri là (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-[[(4-ethyl-2,3-dio-xopiperazin-1-yl)carbonyl]amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3-[[(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl) sulphanyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat natri, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{25}H_{26}N_9NaO_8S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Cefoperazon natri là sản phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột màu trắng hay hơi vàng, hút ẩm.

Dễ tan trong nước, tan trong methanol, khó tan trong ethanol 96 %.

Chế phẩm thể hiện tính đa hình nếu ở dạng kết tinh.

Định tính

A. Hòa tan chế phẩm trong *methanol (TT)* và làm bay hơi đến khô. Phổ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của cefoperazon natri.

B. Kiểm tra sắc ký đồ thu được ở phần Định lượng. Thời gian lưu và độ lớn của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1) phải tương tự với pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn (1).

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ của dung dịch đo ở bước sóng 430 nm (Phụ lục 4.1) không được lớn hơn 0,15.

pH

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. pH của dung dịch thu được phải từ 4,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành như mô tả trong phần Định lượng. Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Tiêm dung dịch chuẩn (2) và điều chỉnh thang đo sao cho chiều cao của pic chính không thấp hơn 50 % của toàn thang đo. Tiêm dung dịch thử (2). Tiến hành sắc ký với khoảng thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic chính. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2), diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn (2) (1,5 %); tổng diện tích của tất cả các pic phụ ngoài pic chính không được lớn hơn 4,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn (2) (4,5 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn (2) (0,1 %).

Aceton

Không được quá 2,0 %.

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2), dùng phương pháp thêm chuẩn.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch aceton: Hòa tan 0,350 g *aceton (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với *nước*.

Chuẩn bị 4 mẫu dung dịch để tiêm theo bảng sau:

Dung dịch	Dung dịch thử (ml)	Dung dịch aceton (ml)	Nước (ml)
1	1,0	0	4,0
2	1,0	1,0	3,0
3	1,0	2,0	2,0
4	1,0	3,0	1,0

Tiến hành sắc ký theo phép thử Xác định dung môi tồn dư (Phụ lục 10.14) với hệ sắc ký B và các điều kiện tiêm mẫu head-space tĩnh như sau:

Thời gian cân bằng: 15 min.

Nhiệt độ đường dẫn: 110 °C.

Duy trì nhiệt độ cột ở 40 °C trong 10 min.

Kim loại nặng

Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 2,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3.

Dùng 1 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Nội độc tố vi khuẩn phải ít hơn 0,20 EU/mg (Phụ lục 13.2). Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không tiến hành các biện pháp thích hợp để loại nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu này.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Pha động: Nước - acetonitril - dung dịch acid acetic 1 M - dung dịch triethylamin acetat (884 : 110 : 3,5 : 2,5).
Dung dịch triethylamin acetat: Pha loãng 14 ml *triethylamin (TT)* và 5,7 ml *acid acetic băng (TT)* thành 100 ml với *nước*.
Dung dịch thử (1): Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 250,0 ml với pha động.
Dung dịch thử (2): Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với pha động.
Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 25,0 mg cefoperazon dihydrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 250,0 ml với pha động.
Dung dịch chuẩn (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch chuẩn (1) thành 100,0 ml với pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 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 254 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch chuẩn (1). Với điều kiện sắc ký được tiến hành như trên, thời gian lưu của cefoperazon là khoảng 15 min. Phép thử chỉ có giá trị khi số đĩa lý thuyết tính trên pic chính ít nhất là 5000 và hệ số đối xứng của pic chính không lớn hơn 1,6. Điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động, nếu cần. Tiêm dung dịch chuẩn (1) 6 lần. Phép thử không có giá trị nếu độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính lớn hơn 1,0 %. Tiêm lần lượt dung dịch thử (1) và dung dịch chuẩn (1).
Hàm lượng phần trăm của cefoperazon natri bằng hàm lượng phần trăm của cefoperazon nhân với hệ số 1,034.

Bảo quản
Đựng trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.
Nếu là nguyên liệu vô khuẩn: Đựng trong đồ bao gói kín, vô khuẩn và tránh sự xâm nhập của vi khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM CEFOPERAZON
Cefoperazoni pulvis ad injectionem

Là bột vô khuẩn của cefoperazon natri có thể có thêm tá dược và được đóng trong lọ nút kín.
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 cefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng.

Định tính
A. Trong mục Định lượng, pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic cefoperazon thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Chế phẩm cho phép thử định tính của natri (Phụ lục 8.1).

pH
Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi, pH dung dịch thu được phải từ 4,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Độ trong của dung dịch
Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không có các tiểu phân có thể phát hiện bằng mắt thường (Phụ lục 11.8).

Độ hấp thụ ánh sáng
Độ hấp thụ của dung dịch ở mục Độ trong của dung dịch đo ở bước sóng 430 nm (Phụ lục 4.1) không được lớn hơn 0,15.

Nước
Không được quá 5,0 %. Đối với bột thuốc ở dạng đông khô hàm lượng nước không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,2 EU/mg cefoperazon (Phụ lục 13.2).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Nước - acetonitril - dung dịch acid acetic 1 M - dung dịch triethylamin acetat* (884 : 110 : 3,5 : 2,5).
Dung dịch triethylamin acetat: Pha loãng 14 ml *triethylamin (TT)* và 5,7 ml *acid acetic băng (TT)* thành 100 ml với *nước*.
Dung dịch thử: Cân và tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong 10 lọ, trộn đều bột thuốc. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 25 mg cefoperazon, hòa tan trong pha động và pha loãng thành 250,0 ml với pha động.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác cefoperazon natri chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ cefoperazon 0,01 %.
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: 2 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 chuẩn. Số đĩa lý thuyết tính trên pic chính không nhỏ hơn 5000, hệ số đối xứng của pic chính không lớn hơn 1,6 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung

dịch thử. Tính hàm lượng cefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$ trong cefoperazon natri chuẩn.

Bảo quản
Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
1 g; 2 g cefoperazon.

BỘT PHA TIÊM CEFOPERAZON VÀ SULBACTAM
Cefoperazoni et Sulbactami pulvis ad injectionem

Là hỗn hợp bột khô vô khuẩn của cefoperazon natri và sulbactam natri để pha thuốc tiêm.
Tỷ lệ hàm lượng trên nhãn giữa cefoperazon và sulbactam là 1 : 1.
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 cefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng sulbactam, $C_8H_{11}NO_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng.

Định tính
A. Trong mục Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho 2 pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của cefoperazon và sulbactam trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Chế phẩm phải có phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).

pH
Hòa tan một lượng chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ cefoperazon là 125 mg/ml, dung dịch thu được có pH từ 3,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Độ trong của dung dịch
Dung dịch 10 % chế phẩm trong *nước* phải trong (Phụ lục 9.2) và không có các tiểu phân có thể phát hiện bằng mắt thường (Phụ lục 11.8).

Nước
Không được quá 4,0 % (Phụ lục 10.3).

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,2 EU trong 1 mg chế phẩm (Phụ lục 13.2).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,005 M - acetonitril (75 : 25), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,005 M: Pha loãng 6,6 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 40 %* với *nước* để có 1800 ml dung dịch. Điều chỉnh pH dung dịch đến 5,0 ± 0,1 bằng *dung dịch acid phosphoric 1 M (TT),* thêm *nước* vừa đủ 2000 ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác cefoperazon natri chuẩn và sulbactam natri chuẩn tương ứng với 100 mg cefoperazon và 100 mg sulbactam. Hòa tan bằng pha động trong bình định mức 100 ml, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Dung dịch phân giải: Cân khoảng 50 mg cefoperazon natri chuẩn, hòa tan trong 50 ml *nước*. Đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 30 min. Để nguội. Dùng dung dịch thu được hòa tan 50 mg sulbactam natri chuẩn.
Dung dịch thử: Cân thuốc trong 10 lọ, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong một lọ. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cefoperazon vào bình định mức 100 ml. Thêm 70 ml pha động, lắc để hòa tan và thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều.
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 220 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 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, pic tạp chất phân hủy của cefoperazon xuất hiện ngay trước pic sulbactam và có thời gian lưu tương đối là 0,9 so với sulbactam, độ phân giải giữa pic sulbactam và pic tạp chất phân hủy của cefoperazon không được nhỏ hơn 1,5. Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic cefoperazon không nhỏ hơn 3000, hệ số đối xứng tính trên pic cefoperazon không lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng cefoperazon, $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$, và sulbactam, $C_8H_{11}NO_5S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$ của cefoperazon và $C_8H_{11}NO_5S$ của sulbactam chuẩn.

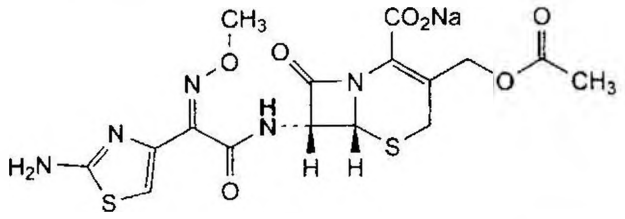
Bảo quản
Trong bao bì kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
Cefoperazon 0,5 g; sulbactam 0,5 g.
Cefoperazon 1 g; sulbactam 1 g.

CEFOTAXIM NATRI

Cefotaximum natricum



$C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$ P.t.l: 477,4

Cefotaxim natri là (6*R*,7*R*)-3-[(acetyloxy)methyl]-7-[[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino) acetyl]-amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat natri, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$, tính theo chế phẩm khan.
Chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột trắng hoặc hơi vàng, hút ẩm. Dễ tan trong nước, hơi tan trong methanol.

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 cefotaxim natri chuẩn.
B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 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). Thêm 1 ml *acid acetic băng (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Quan sát ngay, dung dịch thu được phải trong.

pH

Từ 4,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).
Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +58,0° đến +64,0°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Dùng dung dịch thu được để đo.

Độ hấp thụ

Không được quá 0,40 (Phụ lục 4.1).
Dùng dung dịch S để đo độ hấp thụ ở bước sóng 430 nm.

Độ hấp thụ riêng

Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước*. Giá trị A (1 %, 1 cm) đo ở bước sóng 235 nm phải từ 360 đến 390, tính theo chế phẩm khan.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.
Pha động A: Dung dịch dinatri hydrophosphat 0,71 % (TT) được điều chỉnh đến pH 6,25 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha động B: Methanol (TT).
Hỗn hợp dung môi: Pha động B - pha động A (14 : 86).
Dung dịch thử: Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 8,0 mg acid cefotaxim chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Thêm 1,0 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* vào 4,0 ml dung dịch thử. Đun nóng dung dịch thu được ở 40 °C trong 2 h. Thêm 5,0 ml *dung dịch đệm pH 6,6 (TT)* và 1,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 4 mg cefotaxim chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất A, B, C, E và F) trong 5 ml hỗn hợp dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 235 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 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 - 7	86	14
7 - 9	86 → 82	14 → 18
9 - 16	82	18
16 - 45	82 → 60	18 → 40
45 - 50	60	40
50 - 55	60 → 86	40 → 14
55 - 60	86	14

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu (2), (3), (4).
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cefotaxim chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất A, B, C, E và F.
Thời gian lưu tương đối so với cefotaxim (thời gian lưu khoảng 13 min): Tạp chất B khoảng 0,3; tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất E khoảng 0,6; tạp chất C khoảng 1,9; tạp chất D khoảng 2,3; tạp chất F khoảng 2,4; tạp chất G khoảng 3,1.
Kiểm tra tính thích 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 cefotaxim ít nhất là 3,5; hệ số đối xứng của pic cefotaxim không quá 2,0.

Giới hạn:
Tạp chất A, B, C, D, E, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).
Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (3,0 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en- 2-carboxylic (deacetoxycefotaxim).
Tạp chất B: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[(2Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-3-(hydroxymethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (deacetylcefotaxim).
Tạp chất C: Acid (6*R*,7*R*)-3-[(acetyloxy)methyl]-7-[[(2*Z*)-2-[2-(formylamino)thiazol-4-yl]-2-(methoxyimino)acetyl] amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (*N*-formylcefotaxim).
Tạp chất D: Acid (6*R*,7*R*)-3-[(acetyloxy)methyl]-7-[[(2*E*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2- carboxylic (*E*-cefotaxim).
Tạp chất E: (5a*R*,6*R*)-6-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-5a,6-dihydro-3*H*,7*H*-azeto[2,1-*b*] furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-1,7(4*H*)-dion (deacetylcefotaxim lacton).
Tạp chất F: Acid (6*R*,7*R*)-3-[(acetyloxy)methyl]-7-[[(2*Z*)-2-[2-[[[(6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol- 4-yl)-2-(methoxyimino) acetyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-yl]methyl]amino]thiazol-4-yl]-2-(methoxyimino)acetyl] amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (cefotaxim dimer).
Tạp chất G: Acid (6*R*,7*R*)-3-[(acetyloxy)methyl]-7-[[(2*Z*)-2-[2-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl] amino]thiazol-4-yl]-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (ATA cefotaxim).

Ethanol
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.14, hệ sắc ký A).

N,N-Dimethylanilin
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Acid 2-ethylhexanoic
Không được quá 0,5 % (kl/kl) (Phụ lục 10.17).

Nước
Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,300 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,05 EU/mg (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm dùng trong sản suất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

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 (1).
Tính hàm lượng của cefotaxim dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của cefotaxim chuẩn.
Hàm lượng của $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$ trong chế phẩm bằng hàm lượng của cefotaxim nhân với 1,048.

Bảo quản
Trong bao bì kín và tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì bảo quản trong bao bì kín vô khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM CEFOTAXIM
Cefotaximi pulvis ad injectionem

Bột pha tiêm cefotaxim là bột thuốc vô khuẩn chứa cefotaxim natri, có thể có tá dược và đóng trong đồ đựng kín.
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:

Hàm lượng cefotaxim, $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột màu trắng hoặc vàng nhạt, đồng nhất, không bị ẩm, vón.

Định tính
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm phải phù hợp với phổ hồng ngoại của cefotaxim natri chuẩn (Phụ lục 4.2).
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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
C. Chế phẩm phải cho phản ứng đặc trưng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid
Dung dịch S: Dung dịch chế phẩm chứa cefotaxim 10,0 % pha trong *nước không có carbon dioxyd (TT).*
Dung dịch S phải có pH từ 4,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ của dung dịch S ở bước sóng 430 nm không được lớn hơn 0,60 (Phụ lục 4.1).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động và *điều kiện sắc ký* được thực hiện như mô tả ở phần Định lượng.
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ cefotaxim 0,1 %.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cefotaxim natri chuẩn 0,0011 % trong pha động.
Lưu ý: Sử dụng các dung dịch ngay sau khi chuẩn bị.
Cách tiến hành: Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, tiến hành sắc ký trong khoảng thời gian gấp 8 lần thời gian lưu của pic cefotaxim (khoảng 6 min) và ghi lại sắc đồ. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào cũng không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %) và tổng diện tích của tất các các pic phụ đó không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4,0 %).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).
Cân chính xác khoảng 1,0 g bột thuốc, sấy ở 100 °C đến 105 °C.

Nội độc tố vi khuẩn
Hòa tan một lượng chế phẩm trong trong *nước BET (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ 10 mg/ml cefotaxim (dung dịch A). Giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 0,5 EU/ml (Phụ lục 13.2).

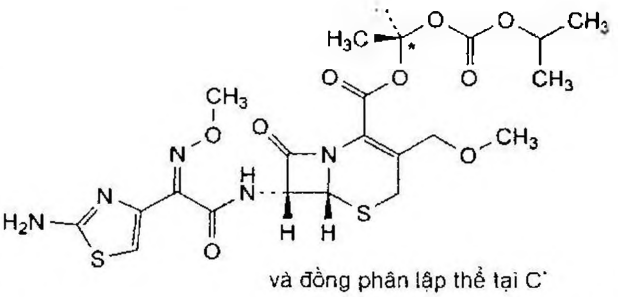
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 3,5 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 11,6 g *dinatri hydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước* pH 7,0, thêm 375 ml *methanol (TT)*.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng thích hợp cefotaxim natri chuẩn và hòa tan trong pha động để được dung dịch có nồng độ cefotaxim khoảng 0,01 %.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm sau đó hòa tan trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ cefotaxim khoảng 0,01 %.
Dung dịch phân giải: Thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* vào 4 ml dung dịch thử, làm nóng dung dịch ở 40 °C trong 2 h. Thêm 5 ml *dung dịch đệm phosphat pH 6,6 (TT)* và 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* và trộn đều.
Lưu ý: Sử dụng các dung dịch ngay sau khi chuẩn bị.
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 235 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn và dung dịch phân giải. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của các pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải ít nhất bằng 50 % thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi cefotaxim được rửa giải là pic thứ hai và độ phân giải giữa hai pic chính không nhỏ hơn 3,5. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic cefotaxim trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn nhỏ hơn 2,0.
Trong điều kiện sắc ký nêu trên, thời gian lưu của pic cefotaxim khoảng 6 min. Nếu cần có thể sử dụng pha tĩnh khác hoặc điều chỉnh nồng độ của methanol trong pha động.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng cefotaxim, $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic của cefotaxim thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng cefotaxim natri chuẩn.
1 mg cefotaxim natri, $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$, tương ứng với 0,9539 mg cefotaxim, $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$.

Bảo quản
Trong bao bì kín.
Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
1 g.

CEFPODOXIM PROXETIL
Cefpodoximum proxetili


và đồng phân lập thể tại C*

$C_{21}H_{27}N_5O_9S_2$ P.t.l: 557,6

Cefpodoxim proxetil là (1*RS*)-1-[[(1-methylethoxy) carbonyl]oxy]ethyl(6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-3-(methoxymethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat, phải chứa từ 94,0 % đến 102,0 % của $C_{21}H_{27}N_5O_9S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột vô định hình màu trắng hoặc vàng nhạt hoặc nâu nhạt. Rất khó tan hoặc thực tế không tan trong nước, rất dễ tan trong acetonitril và methanol, dễ tan trong ethanol khan.

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

Tỉ lệ các đồng phân

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả ở phần Định lượng. Áp dụng phương pháp chuẩn hóa để tính tỷ lệ các đồng phân.

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, tỉ lệ diện tích pic của đồng phân cefpodoxim proxetil II *(R*-epimer) so với tổng diện tích pic của hai đồng phân cefpodoxim proxetil I *(S*-epimer) và II phải từ 0,5 đến 0,6.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng hoặc bảo quản ở 2 °C đến 8° C.

Pha động A: Dung dịch amoni acetat 0,02 M.

Pha động B: Acetonitril (TT)

Dung môi pha mẫu: Nước - acetonitril (2 : 1).

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 50 mg chế phẩm vào bình định mức 50 ml, thêm 5 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm để hòa tan và thêm dung môi pha mẫu tới vạch, lắc đều. Tiêm ngay hoặc có thể tiến hành phân tích trong vòng 24 h nếu bảo quản ở 8 °C.

Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Hòa tan một lượng cefpodoxim proxetil chuẩn trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 10 µg/ml (*Lưu ý:* Có thể dùng *methanol (TT)* để hòa tan trước nhưng lượng methanol không được quá 10 % tổng thể tích của dung dịch cuối cùng).

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột khoảng 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 260 nm.

Tốc độ dòng: 2 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	90	10
0 - 10	90 → 68	10 → 32
10 - 40	68	32
40 - 80	68 → 50	32 → 50
80 - 85	50	50
85 - 90	50 → 25	50 → 75
90 - 95	25	75
95 - 100	25 → 90	75 → 10

Tiêm dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Thời gian lưu của pic cefpodoxim proxetil II từ 37 min đến 42 min. Thời gian lưu tương đối của pic cefpodoxim proxetil I khoảng 0,9 và của pic cefpodoxim proxetil II là 1,0.

Độ phân giải giữa pic cefpodoxim proxetil I và pic cefpodoxim proxetil II không được nhỏ hơn 4,0; số đĩa lý thuyết của pic cefpodoxim proxetil II không được nhỏ hơn 19 000; độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích hai pic thu được từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

Giới hạn:

Áp dụng phương pháp chuẩn hóa để tính phần trăm các tạp chất.

Tạp chất có thời gian lưu tương đối khoảng 0,86 không được quá 3,0 %.

Các tạp chất có thời gian lưu tương đối khoảng 1,27; 1,36 hoặc lớn hơn 2,0 không được quá 1,0 %.

Tạp chất khác không được quá 0,5 %.

Tổng tạp chất không được quá 6,0 %.

Bỏ qua các tạp chất nhỏ hơn 0,05 %.

Nước

Không được quá 2,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - nước (9 : 11).

Dung môi pha mẫu: Dung dịch acid citric khan 20 mg/l trong acetonitril.

Dung dịch thử: Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 30,0 mg cefpodoxim proxetil chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm), được nhồi *end-capped octadecylsilyl silica gel loại dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian chạy sắc ký gấp 1,2 lần thời gian lưu của pic cefpodoxim proxetil II.

Thời gian lưu của pic cefpodoxim proxetil II khoảng 30 min.

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn độ phân giải giữa hai pic tương ứng với cefpodoxim proxetil I và cefpodoxim proxetil II ít nhất là 4,0.

Tính hàm lượng phần trăm cefpodoxim proxetil, $C_{21}H_{27}N_5O_9S_2$, trong chế phẩm dựa vào tổng diện tích pic của hai đồng phân cefpodoxim proxetil I và cefpodoxim proxetil II thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{27}N_5O_9S_2$ trong cefpodoxim proxetil chuẩn.

Bảo quản

Bảo quản trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFPODOXIM

Pulveres Cefpodoximi ad suspensionum peroralum

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa cefpodoxim proxetil. Có thể có thêm các tá dược thích hợp tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định hỗn dịch....
Hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Hỗn dịch thuốc" (Phụ lục 1.5).
Bột pha hỗn dịch phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefpodoxim, $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột thuốc khô tơi, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính
Trong phần Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho 2 pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic cefpodoxim proxetil *S*-epimer và cefpodoxim proxetil *R*-epimer trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Nước
Không được quá 1,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng khoảng 1,0 g chế phẩm để thử.

pH
Từ 4,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).
Sử dụng hỗn dịch pha theo theo hướng dẫn trên nhãn thuốc để đo.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Dung dịch amoni acetat 0,02 M - acetonitril* (6 : 4). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.
Dung môi pha mẫu: Nước - acetonitril (6 : 4).
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng cefpodoxim proxetil chuẩn tương ứng với khoảng 50 mg cefpodoxim vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm 10 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm khoảng 5 min để hòa tan, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch thử:
Đối với chế phẩm đóng gói đơn liều: Lấy bột thuốc sau khi xác định độ đồng đều khối lượng và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cefpodoxim vào bình định mức 200 ml, thêm 20 ml *nước*, lắc đều để bột phân tán, thêm 40 ml *acetonitril (TT)*, lắc siêu âm khoảng 15 min, để nguội, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Đối với chế phẩm đóng gói đa liều: Tiến hành pha hỗn dịch như chỉ dẫn trên nhãn, lắc đều. Xác định khối lượng riêng của hỗn dịch thu được (Phụ lục 6.5). Cân chính xác một lượng hỗn dịch tương ứng với khoảng 100 mg cefpodoxim vào bình định mức 200 ml, thêm 20 ml *nước*, thêm 20 ml *acetonitril (TT)*, lắc siêu âm khoảng 15 min, để nguội, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 235 nm.
Tốc độ dòng: 2 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của pic cefpodoxim proxetil *S*-epimer khoảng 0,9 và cefpodoxim proxetil *R*-epimer là 1,0; độ phân giải giữa hai pic này không nhỏ hơn 2,5. Hệ số đối xứng của pic cefpodoxim proxetil *R*-epimer không lớn hơn 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích pic cefpodoxim proxetil *S*-epimer và cefpodoxim proxetil *R*-epimer từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Từ tổng diện tích pic cefpodoxim proxetil *S*-epimer và cefpodoxim proxetil *R*-epimer thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$ của cefpodoxim proxetil chuẩn và khối lượng riêng của hỗn dịch (đối với dạng đóng gói đa liều, xác định theo phụ lục 6.5), tính hàm lượng $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$ trong chế phẩm.

Bảo quản
Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.
Hỗn dịch đa liều sau khi pha được bảo quản trong khoảng thời gian và ở nhiệt độ như hướng dẫn trên nhãn.

Nhãn
Nhãn cần qui định cách pha bột thuốc thành hỗn dịch và ghi lượng tương ứng cefpodoxim ($C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$) có trong một đơn vị thể tích hỗn dịch tạo thành (đối với dạng đóng gói đa liều).

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
Tính theo cefpodoxim.
Chế phẩm đơn liều: 50 mg, 100 mg.
Chế phẩm đa liều: 50 mg/5ml.

NANG CEFPODOXIM

Capsulae Cefpodoximi

Là nang cứng chứa cefpodoxim proxetil.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cefpodoxim, $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Trong mục Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho 2 pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic cefpodoxim proxetil *S*-epimer và cefpodoxim proxetil *R*-epimer trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: Cân 54,5 g *glycin (TT)*, 42,6 g *natri clorid (TT)* và chuyển vào bình định mức 1000 ml. Thêm khoảng 500 ml *nước*, lắc để hòa tan. Thêm cẩn thận, vừa thêm vừa lắc với 14,2 ml *acid hydrocloric (TT)*, để nguội. Pha loãng vừa đủ đến vạch với *nước*. Pha loãng 50 ml này thành 900 ml với *nước* để thu được dung dịch có pH 3,0 ± 0,1 [Điều chỉnh pH của môi trường hòa tan với *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* nếu cần].
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc, pha loãng bằng môi trường hòa tan, nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng cefpodoxim chuẩn tương ứng với khoảng 25 mg cefpodoxim vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml *methanol (TT)* và lắc để hòa tan, thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến định mức, lắc đều. Pha loãng chính xác dung dịch thu được bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ cefpodoxim tương đương với nồng độ trong dung dịch thử.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 259 nm, sử dụng cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng cefpodoxim, $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$, được hòa tan trong 30 min.

Nước (Phụ lục 10.3)
Không được quá 5,0 %.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch amoni acetat 0,02 M - acetonitril (6 : 4). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.
Dung môi pha mẫu: Nước - acetonitril (6 : 4).
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng cefpodoxim proxetil chuẩn tương ứng với khoảng 50 mg cefpodoxim vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm khoảng 5 min để hòa tan. Thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với dung môi pha mẫu.
Dung dịch thử: Cân 20 nang, xác định khối lượng trung bình bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 50 mg cefpodoxim vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm khoảng 10 min để hòa tan. Pha loãng với dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với dung môi pha mẫu.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 235 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của pic cefpodoxim proxetil *S*-epimer khoảng 0,9 và cefpodoxim proxetil *R*-epimer là 1,0; độ phân giải giữa hai pic này không nhỏ hơn 2,5. Hệ số đối xứng của pic cefpodoxim proxetil *R*-epimer không lớn hơn 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích pic cefpodoxim proxetil *S*-epimer và cefpodoxim proxetil *R*-epimer từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng cefpodoxim, $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$, có trong nang từ tổng diện tích pic cefpodoxim proxetil *S*-epimer và cefpodoxim proxetil *R*-epimer thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$ trong cefpodoxim proxetil chuẩn.

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

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
100 mg; 200 mg tính theo cefpodoxim.

VIÊN NÉN CEFPODOXIM
Tabellae Cefpodoximi

Là viên nén hoặc viên bao phim chứa cefpodoxim proxetil. 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 cefpodoxim, $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Trong phần Định lượng, thời gian lưu của 2 pic chính thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic cefpodoxim proxetil *R*-epimer và cefpodoxim proxetil *S*-epimer trên sắc ký đồ dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: Cân 54,5 g *glycin (TT)*, 42,6 g *natri clorid (TT)* và chuyển vào bình định mức 1000 ml. Thêm khoảng 500 ml *nước*, lắc để hòa tan. Thêm cẩn thận, vừa thêm vừa lắc với 14,2 ml *acid hydrocloric (TT)*, để nguội. Pha loãng vừa đủ đến vạch với *nước*. Pha loãng 50 ml này thành 900 ml với *nước* để thu được dung dịch có pH 3,0 ± 0,1 [Điều chỉnh pH của môi trường hòa tan với *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* nếu cần].
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, hút dịch hòa tan, lọc, pha loãng bằng môi trường hòa tan nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng cefpodoxim proxetil chuẩn tương ứng với khoảng 25 mg cefpodoxim vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml *methanol (TT)* và lắc để hòa tan, thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến định mức, lắc đều. Pha loãng chính xác dung dịch thu được bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ cefpodoxim tương đương với nồng độ trong dung dịch thử. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 259 nm, sử dụng cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.
Tính hàm lượng cefpodoxim, $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$, hòa tan từ mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$ trong cefpodoxim procetil chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng cefpodoxim, $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$, được hòa tan trong 30 min.

Nước (Phụ lục 10.3)
Không được quá 5,0 %.

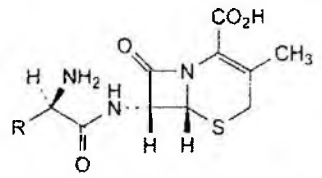
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch amoni acetat 0,02 M - acetonitril (6 : 4). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.
Dung môi pha mẫu: Nước - acetonitril (6 : 4).
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 60 mg cefpodoxim proxetil chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm khoảng 5 min để hòa tan. Pha loãng với dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với dung môi pha mẫu. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.
Dung dịch thử: Cân 20 viên (loại bỏ lớp bao phim, nếu cần), xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 50 mg cefpodoxim vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm khoảng 10 min. Pha loãng với dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc qua giấy lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với dung môi pha mẫu. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 235 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của pic cefpodoxim proxetil *S*-epimer khoảng 0,9 và cefpodoxim proxetil *R*-epimer là 1,0; độ phân giải giữa hai pic này không nhỏ hơn 2,5. Hệ số đối xứng của pic cefpodoxim proxetil *R*-epimer không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích pic cefpodoxim proxetil *S*-epimer và cefpodoxim proxetil *R*-epimer của 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Từ tổng diện tích pic cefpodoxim proxetil *S*-epimer và cefpodoxim proxetil *R*-epimer thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$ trong cefpodoxim proxetil chuẩn, tính hàm lượng $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$ trong viên.

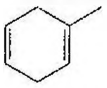
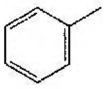
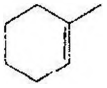
Bảo quản
Trong đồ đựng kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
100 mg; 200 mg tính theo cefpodoxim.

CEFRADIN
Cefradinum



Thành phần	R	Công thức	P.t.l
cefradin		$C_{16}H_{19}N_3O_4S$	349,4
cefalexin		$C_{16}H_{17}N_3O_4S$	347,4
4',5'-dihydrocefradin		$C_{16}H_{21}N_3O_4S$	351,4

Cefradin có thành phần chính là acid (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-amino-2-(cyclohexa-1,4-dienyl)acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa: Cefradin ít nhất là 90,0 %; cefalexin không được quá 5,0 %; 4',5'-dihydrocefradin không được quá 2,0 %, tính theo chế phẩm khan

Tổng hàm lượng của cefradin, cefalexin và 4',5'-dihydrocefradin phải từ 95,0 % đến 102,0 %, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột trắng hoặc hơi vàng, hút ẩm. Hơi tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 % và trong hexan.

Định tính

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

Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử khác với phổ hồng ngoại của cefradin chuẩn thì hòa tan riêng biệt 30 mg chế phẩm và chất chuẩn trong 10 ml *methanol (TT)*, bay hơi các dung dịch tới khô ở 40 °C và áp suất dưới 2 kPa, ghi phổ mới của các cắn thu được.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *dung dịch natri carbonat (TT)*, pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S không đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2). Để yên dung dịch S trong 5 min. Độ hấp thụ của dung dịch S đo ở bước sóng 450 nm (Phụ lục 4.1) không được quá 0,60.

pH

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. pH (Phụ lục 6.2) của dung dịch thu được phải từ 3,5 đến 6,0.

Góc quay cực riêng

Từ +80° đến +90°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *dung dịch đệm acetat pH 4,6 (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).

Pha động A: *Dung dịch kali dihydrophosphat 0,272 % (TT)* được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric 2 M (TT)*.

Pha động B: *Methanol (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 3,0 mg cyclohexa-1,4-dienylglycin chuẩn (tạp chất B) trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg chế phẩm và 3 mg cefalexin chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 6 mg cefradin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất C, D và E) trong 1,0 ml pha động A.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan hỗn hợp tạp chất chuẩn của cefradin (chứa tạp chất A và G) có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml pha động A.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 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 - 2,5	99,5 → 97	0,5 → 3
2,5 - 11	97 → 75	3 → 25
11 - 13	75 → 60	25 → 40
13 - 16	60	40
16 - 19	60 → 20	40 → 80
19 - 19,1	20 → 99,5	80 → 0,5
19,1 - 25	99,5	0,5

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cefradin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của các tạp chất C, D và E. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất B. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chất chuẩn của cefradin và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) để xác định pic của các tạp chất A và G.

Thời gian lưu tương đối so với cefradin (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất A khoảng 0,27; tạp chất B khoảng 0,32; tạp chất C khoảng 0,53; tạp chất D khoảng 0,63; tạp chất E khoảng 0,80; tạp chất F khoảng 0,92; cefalexin khoảng 0,95; 4',5'-dihydrocefradin khoảng 1,06; tạp chất G khoảng 1,32.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của cefalexin và pic của cefradin ít nhất là 4,0.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B với 3.4.

Tạp chất A, B, C, D, E, F, G: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,25 %).

Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,25 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (2,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %), bỏ qua pic của cefalexin và 4',5'-dihydrocefradin.

Ghi chú:
Tạp chất A: Acid (6*R*,7*R*)-7-amino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (acid 7-amino-deacetoxy-cephalosporanic, 7-ADCA).
Tạp chất B: Acid (2*R*)-amino(cyclohexa-1,4-dienyl)acetic (*d*-dihydrophenylglycin,cyclohexa-1,4-dienylglycin).
Tạp chất C: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-amino(cyclohexa-1,4-dienyl) acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic 5-oxid (isomer 1).
Tạp chất D: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-amino(cyclohexa-1,4-dienyl) acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic 5-oxid (isomer 2)
Tạp chất E: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-amino(2-hydroxyphenyl) acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.
Tạp chất F: 3-hydroxy-4-methylthiophen-2(5*H*)-on.
Tạp chất G: Acid (6*R*,7*R*)-7-[(2,2-dimethylpropanoyl)amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic (7-ADCA pivalamid).

N,N-Dimethylanilin
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Nước
Không được quá 6,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,300 g chế phẩm.

Tro sulfat
Không được quá 0,2 % (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: Methanol - dung dịch đệm phosphat pH 5,0 (25 : 75).
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *dung dịch đệm phosphat pH 5,0 (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 50,0 mg cefradin chuẩn (chứa 4',5'-dihydrocefradin) trong *dung dịch đệm phosphat pH 5,0 (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 5,0 mg cefalexin chuẩn trong *dung dịch đệm phosphat pH 5,0 (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn (3): Pha loãng 1 ml dung dịch chuẩn (1) thành 10 ml bằng *dung dịch đệm phosphat pH 5,0 (TT)*. Trộn 5 ml dung dịch thu được và 5 ml dung dịch chuẩn (2).
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 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: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 5 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của cefradin.
Thời gian lưu tương đối so với cefradin (thời gian lưu khoảng 3 min): cefalexin khoảng 0,7; 4',5'-dihydrocefradin khoảng 1,5.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (3), độ phân giải giữa pic của cefalexin với pic của cefradin ít nhất là 4,0.
Tính hàm lượng phần trăm của cefradin trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (1) và hàm lượng của cefradin trong cefradin chuẩn.
Tính hàm lượng phần trăm của cefalexin trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (2) và hàm lượng của cefalexin trong cefalexin chuẩn.
Tính hàm lượng phần trăm của 4',5'-dihydrocefradin trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (2) và nhân diện tích pic của 4',5'-dihydrocefradin với 1,6.

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

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm
Nang, hỗn dịch uống.

NANG CEFRADIN
Capsulae Cefradini

Là nang cứng chứa cefradin.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cephalosporin, tính theo tổng của cefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, và cephalexin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với hàm lượng cefradin ghi trên nhãn.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel không có chất kết dính dày 0,25 mm, được chuẩn bị như sau: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn hợp dung môi *n-hexan - tetradecan* (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bản mỏng, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.
Dung môi khai triển: Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin trong aceton (TT) có nồng độ 1 g trong 15 ml (60 : 40 : 1,5).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 30 mg cefradin, hòa tan trong 10 ml *nước*, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cefradin chuẩn 0,3 % trong *nước*.
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 khoảng 10 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí

và sấy ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường.
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 thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 7,0 % (Phụ lục 9.6).
Cân chính xác khoảng 100 mg bột chế phẩm, sấy trong chân không dưới áp suất giảm 5 mmHg ở 60 °C trong 3 h.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,12 M (TT)*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, 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). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 255 nm, cốc đo dày 1cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng cephalosporin bằng cách tính tổng lượng cefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, và cephalexin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, hòa tan trong mỗi viên so sánh với dung dịch cefradin chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng cefradin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min, tính theo tổng cefradin và cephalexin.

Cephalexin
Không quá 10,0 % tổng cefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ và cephalexin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$.
Tính hàm lượng phần trăm cephalexin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic cephalexin và diện tích pic cefradin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử trong phần Định lượng.

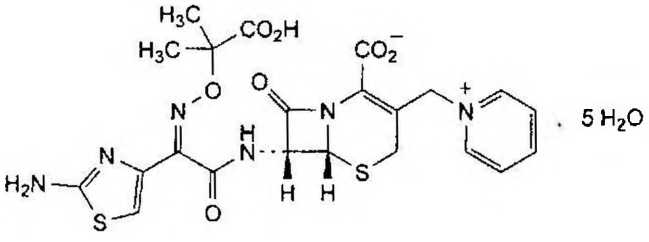
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Nước - methanol - dung dịch natri acetat 0,5 M - dung dịch acid acetic 0,7 M* (782 : 200 : 15 : 3).
Dung dịch chuẩn: Dung dịch cefradin chuẩn 0,05 % trong pha động.
Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của thuốc trong nang, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg cefradin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng cefradin chuẩn và cephalexin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,5 mg/ml mỗi chất.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm đến 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của cephalexin khoảng 0,8 và cefradin là 1,0; độ phân giải giữa hai pic cephalexin và cefradin 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 cefradin không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng cephalosporin có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào tổng diện tích pic của cephalexin và cefradin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và tổng hàm lượng cefradin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, và cephalexin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, của cefradin chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín.
Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
250 mg, 500 mg.

CEFTAZIDIM PENTAHYDRAT
Ceftazidimum pentahydricum



$C_{22}H_{22}N_6O_7S_2.5H_2O$ P.t.l.: 637

Ceftazidim pentahydrat là (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-amino-thiazol-4-yl)-2-[(1-carboxy-1-methylethoxy)imino] acetyl] amino]-8-oxo-3-[(pyridin-1-ium-1-yl)methyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat pentahydrat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng. Khó tan trong nước và methanol, thực tế không tan trong aceton và ethanol 96 %. Tan trong dung dịch acid và kiềm.

Định tính

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: hòa tan 0,25 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 50,0 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

Dung dịch S có pH từ 3,0 đến 4,0 (Phụ lục 6.1).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254}.

Dung môi khai triển: Butanol - dung dịch đệm natri acetat pH 4,5 - butyl acetat - acid acetic băng (6 : 26 : 32 : 32).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *dung dịch dinatri hydrophosphat 3,6 %* và pha loãng thành 2 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 200 ml với *dung dịch dinatri hydrophosphat 3,6 %.*

Cách tiến hành: Chấm riêng rẽ lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Làm khô bản mỏng bằng không khí nóng và phát hiện vết bằng đèn tử ngoại 254 nm. Bất kỳ vết nào có R_f lớn hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

B. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp *acetonitril - dung dịch amoni dihydrophosphat 2,26 %* (7 : 93), điều chỉnh pH đến 3,9 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).*

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của ceftazidim trong pha động và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 5 mg tạp chất A chuẩn của ceftazidim và 5 mg ceftazidim chuẩn trong pha động và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 255 nm.

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch phân giải, điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của 2 pic trên sắc ký đồ ít nhất bằng 50 % của thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic ceftazidim và tạp chất A tối thiểu là 5,9.

Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Thời gian sắc ký của dung dịch thử gấp 3 lần thời gian lưu của ceftazidim. Diện tích của bất kỳ pic phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính thu được từ sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Tổng diện tích của tất cả các pic phụ trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính từ sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2,0 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 10 % diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Ghi chú:

Tạp chất A: (2*RS*,6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(1-carboxy-1-methylethoxy)imino]acetyl] amino]-8-oxo-3-[(pyridin-1-ium-1-yl)methyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-3-en-2-carboxylat (Δ-2-ceftazidim).

Pyridin

Không được quá 0,05 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch amoni dihydrophosphat 2,88 % được điều chỉnh pH đến 7,0 bằng amoniac - acetonitril - nước (8 : 24 : 68).

Các dung dịch sau pha ngay trước khi sử dụng:

Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 thể tích *dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT*$_4$*)* và 90 thể tích *nước* (hỗn hợp A). Pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 1,0 g *pyridin (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 200,0 ml với *nước.* Lấy 1,0 ml dung dịch thu được thêm 10,0 ml *dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với *nước.*

Dung dịch phân giải: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml với hỗn hợp A. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 20,0 ml dung dịch đối chiếu và pha loãng thành 200,0 ml với hỗn hợp A.

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 255 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 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 các pic tương ứng với ceftazidim và pyridin tối thiểu là 7,0.

Tiêm dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ phải ít nhất bằng 50 % của thang đo. Tiêm lần lượt dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, diện tích của pic tương ứng với pyridin trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Nước
Từ 13,0 % đến 15,0 %.
Dùng 0,200 g chế phẩm (Phụ lục 10.3).

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,10 EU/mg. Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu nào để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng phép thử nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 4,26 g *dinatri hydrophosphat (TT)* và 2,73 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 980 ml *nước*, thêm 20 ml *acetonitril (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan 25,0 mg ceftazidim chuẩn trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của ceftazidim trong 5,0 ml dung dịch chuẩn.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi *hexylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành: Tiêm dung dịch phân giải, điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ phải ít nhất bằng 50 % của thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic tương ứng với ceftazidim và tạp chất A tối thiểu là 1,5. Tiêm lần lượt dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng ceftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ trong ceftazidim chuẩn.

Bảo quản
Bảo quản trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng. Nếu là chế phẩm vô khuẩn phải đựng trong đồ đựng vô khuẩn, kín, chống nhiễm khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM CEFTAZIDIM
Ceftazidimi pulvis ad injectionem

Bột pha tiêm ceftazidim là hỗn hợp vô khuẩn của ceftazidim pentahydrat và natri carbonat khan, đóng trong lọ thủy tinh nút kín.
Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ceftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, từ 90,0 % đến 105,0 % tính trên bột thuốc khan không chứa natri carbonat và so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng natri carbonat khan, Na_2CO_3, từ 8,0 % đến 10,0 %.

Tính chất
Bột màu trắng hoặc vàng nhạt.

Định tính
A. Trong phần Định lượng ceftazidim, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic ceftazidim trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của carbonat (Phụ lục 8.1).

pH
Dung dịch chế phẩm chứa ceftazidim 10,0 % trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* phải có pH từ 5,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Độ trong của dung dịch
Dung dịch chế phẩm có nồng độ ceftazidim 10,0 % trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* phải trong (Phụ lục 9.2).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 13,5 % (Phụ lục 9.6).
Dùng 0,3 g chế phẩm, làm khô trong chân không với áp suất không quá 0,67 kPa ở 25 °C trong 4 h; sau đó tiếp tục sấy trong chân không ở 100 °C với áp suất không quá 0,67 kPa trong 3 h.

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,1 EU/mg ceftazidim (Phụ lục 13.2).

Pyridin
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch amoni dihydrophosphat 2,88 % được điều chỉnh pH đến 7,0 bằng amoniac - acetonitril - nước (8 : 24 : 68).
Các dung dịch pha ngay trước khi sử dụng.
Dung môi pha mẫu: Hỗn hợp gồm 10 thể tích *dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT_4)* và 90 thể tích *nước*.
Dung dịch thử: Phân tán một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 0,5 g ceftazidim trong 10 ml dung môi pha mẫu và thêm vừa đủ thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Lấy 1,0 ml dung dịch *pyridin 0,025 %* thêm 10,0 ml *dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT_4)* và pha loãng thành 100,0 ml với *nước*.
Dung dịch phân giải: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml với dung môi pha mẫu. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 20,0 ml dung dịch đối chiếu và pha loãng thành 200,0 ml với dung môi pha mẫu.

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 255 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic tương ứng với ceftazidim và pyridin tối thiểu là 7,0.
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 phải ít nhất bằng 50 % của thang đo.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, diện tích của pic tương ứng với pyridin trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 10 lần diện tích của pic pyridin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Natri carbonat
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch chuẩn gốc natri 1000 µg/ml.
Dung dịch kali clorid 4 %: Hòa tan 4 g *kali clorid (TT)* trong *nước* thành 100,0 ml.
Chuẩn bị dãy chuẩn natri:
Pha loãng 10,0 ml *dung dịch chuẩn gốc natri 1000 µg/ml* thành 100,0 ml bằng *nước* để được dung dịch natri có nồng độ 100 µg/ml.
Tiến hành pha dãy chuẩn natri có các nồng độ 2,0 µg/ml; 4,0 µg/ml ; 6,0 µg/ml và 8,0 µg/ml theo bảng sau:

Nồng độ chuẩn natri (µg/ml)	Dung dịch chuẩn natri 100 µg/ml (ml)	Dung dịch kali clorid 4 % (ml)	Nước vừa đủ (ml)
0 (Trắng)	0	10	100
2,0	2,0	10	100
4,0	4,0	10	100
6,0	6,0	10	100
8,0	8,0	10	100

Chuẩn bị dung dịch thử:
Cân chính xác một lượng bột chế phẩm tương ứng với 100 mg ceftazidim vào bình định mức 100 ml, thêm 30 ml *nước*, lắc để hòa tan, thêm *nước* đến định mức, lắc đều (dung dịch A). Pha loãng dung dịch A từng bước bằng *nước* để thu được dung dịch thử có nồng độ natri khoảng 4 µg/ml, thêm dung dịch kali clorid 4 % vào dung dịch cuối với tỷ lệ 1/10.
Cách tiến hành: Sử dụng máy quang phổ hấp thụ nguyên tử có trang bị đèn cathod rỗng natri, đầu đốt sử dụng ngọn lửa acetylen - không khí nén. Tiến hành đo độ hấp thụ nguyên tử của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử tại vạch phổ cực đại của natri 589,0 nm. Từ độ hấp thụ của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử, lập đường chuẩn biểu diễn sự phụ thuộc của độ hấp thụ vào nồng độ natri và tính nồng độ natri trong dung dịch thử dựa vào đường chuẩn.
1 mg natri tương ứng với 2,305 mg natri carbonat, Na_2CO_3.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 4,26 g *dinatri hydrophosphat (TT)* và 2,73 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 980 ml *nước*, thêm 20 ml *acetonitril (TT)*.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột chế phẩm tương ứng với 100 mg ceftazidim phân tán trong 10 ml pha động và thêm vừa đủ 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch ceftazidim chuẩn 0,1 % trong pha động.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của ceftazidim trong 5,0 ml dung dịch chuẩn.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi *hexylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 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, điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ phải ít nhất bằng 50 % của thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic tương ứng với ceftazidim và tạp chất A tối thiểu là 1,5.
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng ceftazidim, $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ trong ceftazidim chuẩn.

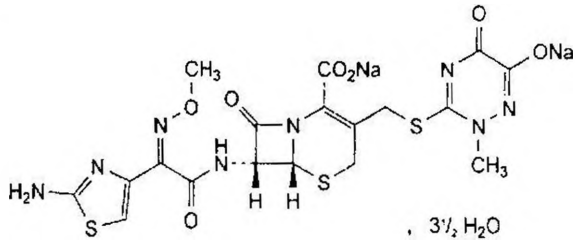
Bảo quản
Chế phẩm phải để ở nơi khô, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
500 mg; 1g, tính theo ceftazidim.

CEFTRIAXON NATRI

Ceftriaxonum natricum



$C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3.3½H_2O$ P.t.l: 662

Ceftriaxon natri là dinatri (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-(2-aminothiazol-4yl)(methoxyimino) acetyl]-amino]-3-[[(2-methyl-6-oxido-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)sulfanyl] methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4.2.0]-oct-2-en-2-carboxylat ngậm 3,5 phân tử nước, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi vàng, hơi hút ẩm. Dễ tan trong nước, hơi tan trong methanol, rất khó tan trong ethanol khan.

Định tính

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

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,40 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Pha loãng 2 ml dung dịch S thành 20 ml bằng *nước*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm hơn màu dung dịch chuẩn V_5 hoặc VN_5 (Phụ lục 9.3).

pH

Từ 6,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ -155° đến -170°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm citrat pH 5,0: Hòa tan 20,17 g *acid citric (TT)* trong 800 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 42 % (TT)* và pha loãng thành 1000,0 ml bằng *nước*.

Pha động: Hòa tan 2,0 g *tetradecylamoni bromid (TT)* và 2,0 g *tetraheptylamoni bromid (TT)* trong hỗn hợp dung môi gồm 440 ml *nước*, 55 ml *đệm phosphat hỗn hợp 0.067 M pH 7,0 (TT)*, 5,0 ml *dung dịch đệm citrat pH 5,0* và 500 ml *acetonitril (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 30.0 mg ceftriaxon natri chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg ceftriaxon natri chuẩn và 5,0 mg tạp chất A chuẩn của ceftriaxon trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với cùng dung môi.

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: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

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

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của ceftriaxon với pic của tạp chất A ít nhất là 3,0.

Giới hạn:

Các tạp chất: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (4,0 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[(2*E*)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[[(2-methyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)sulfanyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic((*E*)-isomer).

Tạp chất B: (5a*R*,6*R*)-6-[[(2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)(methoxyimino) acetyl]amino]-5a,6-dihydro-3*H*,7*H*-azeto [2,1-*b*]furo [3,4-*d*][1,3]thiazin-1,7(4*H*)-dion.

Tạp chất C: 2-methyl-3-sulfanyl-1,2-dihydro-1,2,4-triazin-5,6-dion.

Tạp chất D: *S*-benzothiazol-2-yl (2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl) (methoxyimino)thioacetat.

Tạp chất E: Acid (6*R*,7*R*)-7-amino-3-[[(2-methyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)sulfanyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.

N,N-Dimethylanilin

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Acid 2-ethylhexanoic
Không được quá 0,8 % (kl/kl) (Phụ lục 10.17).

Nước
Từ 8,0 % đến 11,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,100 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,08 EU/mg (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

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 (1). Tính hàm lượng phần trăm của $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của ceftriaxon natri chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn phải đựng trong bao bì đã được tiệt trùng, kín, tránh nhiễm khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM CEFTRIAXON
Ceftriaxoni pulvis ad injectionem

Bột pha tiêm ceftriaxon là bột kết tinh vô khuẩn của ceftriaxon natri đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chỉ pha với dung môi ngay trước khi dùng.
Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ceftriaxon, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$, phải đạt từ 92,0 % đến 108,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Tinh thể hoặc bột kết tinh trắng ngà.

Định tính
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hồng ngoại của ceftriaxon natri chuẩn.
B. Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic ceftriaxon trong sắc ký đồ của dung dịch ceftriaxon natri chuẩn.
C. Có phản ứng đặc trưng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm
Dung dịch 10 % chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* phải có pH từ 6,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Độ trong của dung dịch
Dung dịch 1.2 % chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* phải trong (Phụ lục 9.2).

Tạp chất liên quan
Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng như trong phần Định lượng, với thời gian sắc ký ít nhất là 2 lần thời gian lưu của pic chính. Diện tích của bất kỳ pic phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử đều không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử loãng (1 %) và tổng diện tích của tất cả các pic phụ trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử loãng (5 %). Bỏ qua bất kỳ pic nào có diện tích nhỏ hơn 10 % diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử loãng.

Nước
Không được quá 11,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,2 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)
Hòa tan một lượng chế phẩm trong *nước BET* để thu được dung dịch có nồng độ ceftriaxon 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 2,0 EU/ml. Giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 2 g *tetradecylamoni bromid (TT)* và 2 g *tetraheptylamoni bromid (TT)* trong một hỗn hợp gồm 440 ml *nước* và 55 ml *dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT)* và 5 ml *dung dịch đệm citrat pH 5,0* (điều chế bằng cách hòa tan 20,17 g *acid citric (TT)* trong 800 ml *nước*, điều chỉnh tới pH 5,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 10 N (TT)* và pha loãng bằng *nước* tới 1000 ml), sau đó trộn đều với 500 ml *acetonitril (TT)*.
Dung dịch thử: Cân thuốc trong 10 lọ để tính khối lượng trung bình của thuốc trong một đơn vị chế phẩm, trộn đều. Cân chính xác một lượng chế phẩm, hòa tan trong pha động để được dung dịch có nồng độ ceftriaxon 0,030 %.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch ceftriaxon natri chuẩn 0,030 % trong pha động.
Dung dịch phân giải: Là dung dịch chứa ceftriaxon natri chuẩn 0,0050 % và ceftriaxon natri E-isomer chuẩn 0,0050 % trong pha động.
Dung dịch thử loãng: Pha loãng một thể tích dung dịch thử thành 100 thể tích với pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Lichrosphere RP18 là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

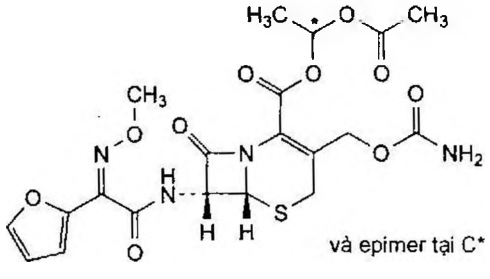
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của các pic ít nhất bằng 50 % của thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa hai pic chính của dung dịch phân giải không nhỏ hơn 3,0.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng ceftriaxon, $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$, trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn và dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$ của ceftriaxon natri chuẩn.
1 mg ceftriaxon natri ($C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3.3½H_2O$) tương ứng với 0,8383 mg ceftriaxon ($C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$).

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

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
250 mg, 500 mg và 1000 mg, tính theo ceftriaxon.
Nếu để tiêm bắp thì khi dùng thường phải pha thuốc trong mỗi lọ bằng một ống thuốc tiêm lidocain (3,5 ml, chứa 35 mg lidocain $C_{14}H_{22}N_2O.HCl.H_2O$).

CEFUROXIM AXETIL
Cefuroximum axetili



$C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ P.t.l: 510,5

Cefuroxim acetil là hỗn hợp của hai đồng phân đối quang của (1*RS*)-1-(acetyloxy)ethyl (6*R*,7*R*)-3-[(carbamoyloxy) methyl]-7-[[(Z)-2-(furan-2-yl)-2-(methoxyimino) acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % của $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$, tính theo chế phẩm khan.
Chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men,

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng. Khó tan trong nước và ethanol 96 %, tan trong aceton, ethyl acetat và methanol.

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 cefuroxim axetil chuẩn.
B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu và kích thước của các pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự với thời gian lưu và đáp ứng của pic đồng phân cefuroxim axetil A và cefuroxim axetil B thu được trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (4).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (4) ngay trước khi dùng.
Pha động: *Methanol - dung dịch amoni dihydrophosphat 0,23 %* (38 : 62).
Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong pha động 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 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Để tạo tạp chất A, đun nóng 5 ml dung dịch thử ở 60 °C trong 1 h.
Dung dịch đối chiếu (3): Để tạo tạp chất B, đặt 5 ml dung dịch thử dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 254 nm trong 24 h.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 10,0 mg cefuroxim axetil chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *trimethylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 278 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định cặp pic của tạp chất A và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định cặp pic của tạp chất B.
Thời gian lưu tương đối so với đồng phân cefuroxim axetil A: Đồng phân cefuroxim axetil B khoảng 0,9; tạp chất A khoảng 1,2; tạp chất B khoảng 1,7 và 2,1.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của cefuroxim axetil A và pic của tạp chất A ít nhất là 1,5.
Giới hạn:
Tạp chất A: Không được quá 1,5 % tính theo tổng diện tích cặp pic.
Tạp chất B: Không được quá 1,0 % tính theo tổng diện tích cặp pic.
Tạp chất E: Không được quá 0,5 %.
Các tạp chất khác: Mỗi tạp chất không được quá 0,5 %.
Tổng các tạp chất không được quá 3,0 %.
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích 2 pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:
Tạp chất A: 1-(Acetyloxy)ethyl(6*R*,7*R*)-3-[(carbamoyloxy)methyl]-7-[[(*Z*)-2-(furan-2-yl)-2-(methoxyimino) acetyl] amino] -8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-3-en-2-carboxylat (Δ^3-isomer).
Tạpchất B:(1*RS*)-1-(Acetyloxy)ethyl(6*R*,7*R*)-3-[(carbamoyloxy) methyl]-7-[[(*E*)-2-(furan-2-yl)-2-(methoxyimino) acetyl] amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2carboxylat ((*E*)-isomer).
Tạp chất C: Acid (6*R*,7*R*)-7-[[(*Z*)-2-(furan-2-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-3-[[[(tricloroacetyl) carbamoyl] oxy] methyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic.
Tạp chất D: Cefuroxim.
Tạp chất E: (5a*R*,6*R*)-6-[[(2*Z*)-2-(furan-2-yl)-2-(methoxyimino) acetyl]amino]-5a,6-dihydro-3*H*,7*H*-azeto [2,1-*b*]furo [3,4-*d*][1,3] thiazin-1,7(4*H*)-dion(descarbamoylcefuroxim lacton).

Tỷ lệ các đồng phân
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tỷ lệ diện tích pic của đồng phân cefuroxim axetil A so với tổng diện tích pic của hai đồng phân cefuroxim axetil A và B phải từ 0,48 đến 0,55.

Aceton
Không được quá 1,1 % (Phụ lục 10.14).

Nước
Không được quá 1,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,400 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 (4).
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của đồng phân cefuroxim axetil A và pic của đồng phân cefuroxim axetil B ít nhất là 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích của 2 pic đồng phân cefuroxim axetil A và B thu được sau 6 lần tiêm không được lớn hơn 2,0 %.
Tính hàm lượng phần trăm $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ dựa vào tổng diện tích pic của hai đồng phân cefuroxim axetil A và cefuroxim axetil B thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng của $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ trong cefuroxim axetil chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm
Viên nén.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFUROXIM
Pulveres Cefuroximi ad suspensionum peoralum

Là thuốc bột pha hỗn dịch uống chứa cefuroxim axetil.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột tơi khô, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính
Trong mục Định lượng, hai pic chính (cefuroxim axetil A và cefuroxim axetil B) trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Nước
Không được quá 6,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,5 g bột thuốc.

pH
Từ 3,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).
Sử dụng hỗn dịch pha theo theo hướng dẫn trên nhãn thuốc.

Tạp chất liên quan
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử trong mục Định lượng, tổng diện tích của hai pic tương ứng với các pic E-isomer trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải (2) không được lớn hơn 1,5 % tổng diện tích tất cả các pic; tổng diện tích của các pic tương ứng với pic Δ^3-isomer trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải (1) không được lớn hơn 2,0 % tổng diện tích tất cả các pic; diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn 1,0 % tổng diện tích tất cả các pic.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0.
Dung dịch đệm phosphat pH 7,0: Hòa tan 3,7 g *natri dihydrophosphat (TT)* và 5,7 g *dinatri hydrophosphat (TT)* trong 1000 *ml nước*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành:
Đối với chế phẩm đóng gói đơn liều, lấy toàn bộ lượng thuốc của từng đơn vị, pha như hướng dẫn trên nhãn để thử. Đối với chế phẩm đóng gói đa liều, dùng 5,0 ml hỗn dịch thuốc đã pha như hướng dẫn ghi trên nhãn tương ứng với 125 mg hoặc 250 mg cefuroxim để thử.
Sau thời gian thử theo qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan, nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 280 nm, cốc đo

dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch cefuroxim axetil chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan.
Tính hàm lượng cefuroxim hòa tan trong chế phẩm dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, trong cefuroxim axetil chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 60 % (Q) lượng cefuroxim 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 amoni dihydrophosphat 0,2 M* (38 : 62).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefuroxim axetil chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,25 mg cefuroxim trong 1 ml.
Dung dịch thử: Lấy bột thuốc sau khi xác định Độ đồng đều khối lượng, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 500 mg cefuroxim vào bình định mức 100 ml, thêm 5 ml *dung dịch amoni dihydrophosphat 0,2 M* đã được điều chỉnh tới pH 2,4 bằng *acid phosphoric (TT)*, lắc kỹ và ngay lập tức thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, trộn đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với pha động.
Dung dịch phân giải (1): Lấy một phần dung dịch thử, làm nóng ở 60 °C trong 60 min hoặc tới khi tạp Δ^3-isomer có thể phát hiện được, lọc.
Dung dịch phân giải (2): Lấy một phần dung dịch thử, chiếu sáng bằng ánh sáng tử ngoại (254 nm) trong 24 h hoặc tới khi tạp E-isomer có thể phát hiện được, lọc.
Lưu ý: Các dung dịch chuẩn và thử nếu không được sử dụng ngay thì phải bảo quản ở nơi tối, nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *trimethylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm) (cột Hypersil SAS là phù hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 278 nm.
Tốc độ dòng: 1,2 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, dung dịch phân giải (1) và (2): Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối khoảng 0,9 đối với cefuroxim axetil B, 1,0 đối với cefuroxim axetil A, 1,2 đối với Δ^3-isomer, 1,7 và 2,1 đối với E-isomer. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic của cefuroxim axetil A và cefuroxim axetil B trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, giữa pic cefuroxim axetil A và Δ^3-isomer trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải (1) không nhỏ hơn 1,5. Nếu cần có thể điều chỉnh nồng độ của *methanol (TT)* trong pha động để đạt được yêu cầu trên. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích pic cefuroxim axetil A và pic cefuroxim axetil B không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào tổng diện tích pic cefuroxim axetil A và pic cefuroxim axetil B thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ trong cefuroxim axetil chuẩn.
1 mg cefuroxim axetil, $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$, tương đương với 0,8313 mg of cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$.

Bảo quản
Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
125 mg; 250 mg.

VIÊN NÉN CEFUROXIM
Tabellae Cefuroximi

Là viên nén bao phim chứa cefuroxim axetil.
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:

Hàm lượng cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Chiết một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 0,1 g cefuroxim với 5 ml *dicloromethan (TT)* và lọc. Bốc hơi dịch lọc đến cắn. Phổ hấp thụ hồng ngoại của cắn phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của cefuroxim axetil hay với phổ của cefuroxim axetil chuẩn (Phụ lục 4.2).
B. Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử hai pic chính (cefuroxim axetil diastereo-isomer A và cefuroxim axetil diastereoisomer B) phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.
Tiến hành: 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). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 278 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch cefuroxim acetil chuẩn có nồng độ tương đương pha

trong môi trường hòa tan. Tính toán hàm lượng cefuroxim hòa tan trong mỗi viên dựa theo hàm lượng cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, trong cefuroxim axetil chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng cefuroxim so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử trong phần Định lượng, tổng diện tích của hai pic tương ứng với các pic E-isomer trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải (2) không được lớn hơn 1,5 % tổng diện tích tất cả các pic. Tổng diện tích của các pic tương ứng với pic Δ^3-isomer trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải (1) không được lớn hơn 2,0 % tổng diện tích tất cả các pic. Diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn 1,0 % tổng diện tích tất cả các pic.

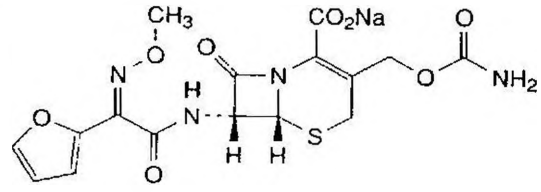
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp 38 thể tích *methanol (TT)* và 62 thể tích *dung dịch amoni dihydrophosphat 0,2 M*.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cefuroxim axetil chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,25 mg cefuroxim trong 1 ml.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên đã loại bỏ lớp bao phim và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 500 mg cefuroxim vào bình định mức 100 ml, thêm 5 ml *dung dịch amoni dihydrophosphat 0,2 M* đã được điều chỉnh tới pH 2,4 bằng *acid phosphoric (TT)*, lắc kỹ và ngay lập tức thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, trộn đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với pha động, trộn đều.
Dung dịch phân giải (1): Làm nóng dung dịch thử ở 60 °C trong 60 min hoặc tới khi tạp Δ^3-isomer có thể phát hiện được, lọc.
Dung dịch phân giải (2): Chiếu sáng dung dịch thử dưới ánh sáng tử ngoại (254 nm) trong 24 h hoặc tới khi tạp E-isomer có thể phát hiện được, lọc.
Lưu ý: Các dung dịch chuẩn và thử nếu không được sử dụng ngay thì phải bảo quản ở nơi tối, nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *trimethylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm) (cột Hypersil SAS là phù hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 278 nm.
Tốc độ dòng: 1,2 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, dung dịch phân giải (1) và (2): Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối khoảng 0,9 đối với cefuroxim axetil diastereoisomer B, 1,0 đối với cefuroxim axetil diastereoisomer A, 1,2 đối với Δ^3-isomer, 1,7 và 2,1 đối với E-isomer. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic của cefuroxim axetil diastereoisomer A và cefuroxim axetil diastereoisomer B trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn; và giữa pic cefuroxim axetil diastereoisomer A và Δ^3-isomer trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải (1) không nhỏ hơn 1,5. Nếu cần có thể điều chỉnh nồng độ của *methanol (TT)* trong pha động để đạt được yêu cầu trên. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích pic cefuroxim axetil diastereoisomer A và cefuroxim axetil diastereoisomer B không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào tổng diện tích pic của cefuroxim axetil diastereoisomer A và cefuroxim axetil diastereoisomer B thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn, và hàm lượng $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ trong cefuroxim axetil chuẩn.
1 mg cefuroxim axetil, $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$, tương đương với 0,8313 mg of cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$.

Bảo quản
Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.
Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
100 mg, 250 mg, 500 mg.

CEFUROXIM NATRI
Cefuroximum natricum



$C_{16}H_{15}N_4NaO_8S$ P.t.l: 446,4

Cefuroxim natri là muối natri của acid (6*R*,7*R*)-3[(carbamoyloxy)methyl]-7-[[(*Z*)-(furan-2yl)(methoxyimino)acetyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylic, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{15}N_4NaO_8S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng, hơi hút ẩm, dễ tan trong nước, rất khó tan trong ethanol.

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 cefuroxim natri chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch S đo ở 450 nm không được lớn hơn 0,25.

pH
Từ 5,5 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).
Pha loãng 2 ml dung dịch S thành 20 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (TT).*

Góc quay cực riêng
Từ +59° đến +66°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *dung dịch đệm acetat pH 4,6 (TT)* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Trộn 1 thể tích *acetonitril* với 99 thể tích *dung dịch đệm acetat pH 3,4,* được chuẩn bị bằng cách hòa tan 6,01 g *acid acetic băng (TT)* và 0,68 g *natri acetat (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (1): Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng *nước.*
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg cefuroxim natri chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *nước.*
Dung dịch đối chiếu (2): Đun trong cách thủy 20 ml dung dịch đối chiếu (1) ở 80 °C trong 15 min. Làm nguội và tiêm ngay.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100 ml bằng *nước.*
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *hexylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 273 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic chính.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa hai pic của cefuroxim và tạp chất A (descarbamoylcefuroxim) ít nhất là 2,0.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1):
Diện tích của bất kỳ pic phụ nào cũng không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).
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 (3) (3,0 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

N,N-Dimethylanilin
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Acid 2-ethylhexanoic
Không được quá 0,5 % (kl/kl).
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 10.17).

Nước
Không được quá 3,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,400 g chế phẩm.

Thử vô khuẩn
Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu nào khác để tiệt khuẩn thì phải đáp ứng Phép thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,10 EU/mg. Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu nào để loại nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng phép thử "Nội độc tố vi khuẩn" (Phụ lục 13.2).

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) và dung dịch đối chiếu (1).
Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và dựa vào hàm lượng của $C_{16}H_{15}N_4NaO_8S$ trong cefuroxim natri chuẩn, tính hàm lượng của $C_{16}H_{15}N_4NaO_8S$ trong chế phẩm.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng. Nếu là chế phẩm vô khuẩn phải đựng trong đồ đựng vô khuẩn, kín, chống nhiễm khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM CEFUROXIM
Cefuroximi pulvis ad injectionem

Là bột vô khuẩn của cefuroxim natri có thể có thêm tá dược và được đóng trong lọ nút kín.
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 cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng.

Định tính
A. 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 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
B. Chế phẩm cho phép thử định tính của ion natri (Phụ lục 8.1).

pH
Dung dịch chế phẩm có nồng độ tương ứng với 10,0 % cefuroxim trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* có pH từ 5,5 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Độ trong của dung dịch
Dung dịch chế phẩm có nồng độ tương ứng với 10,0 % cefuroxim trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - đệm acetat pH 3,4 (1 : 10).
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương với 25,0 mg cefuroxim natri trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg cefuroxim natri chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) với *nước* thành 25,0 ml. Đun trong cách thủy ở 60 °C trong 10 min, làm nguội và tiêm ngay.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử với *nước* thành 100,0 ml.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *hexylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 273 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch đối chiếu (2): Trên sắc ký đồ thu được hai pic chính tương ứng với descarbamoyl-cefuroxim và cefuroxim. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic này không nhỏ hơn 2,0. Điều chỉnh tỉ lệ acetonitril trong pha động nếu cần.
Tiêm dung dịch đối chiếu (3), điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính ít nhất bằng 25 % của thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic cefuroxim không lớn hơn 1,5.
Tiêm dung dịch thử và tiến hành sắc ký với thời gian gấp ba lần thời gian lưu của pic chính. Trên sắc ký đồ thu được, diện tích của bất kỳ pic phụ nào cũng không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1 %) và tổng diện tích của tất cả các pic phụ không lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (3 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Nước
Không được quá 3,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,4 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn
Hòa tan một lượng chế phẩm với *nước* BET để thu được dung dịch có nồng độ cefuroxim 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 1,0 EU/ml. Tiến hành thử nghiệm sử dụng độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử (Phụ lục 13.2).

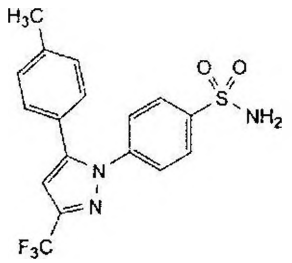
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, điều kiện sắc ký và cách tiến hành: Như mô tả trong mục Tạp chất liên quan.
Sử dụng dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).
Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{16}H_{16}N_4O_8S$ trong cefuroxim natri chuẩn, tính hàm lượng cefuroxim, $C_{16}H_{16}N_4O_8S$, trong chế phẩm.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Liều lượng thường dùng
0,5 g; 0,75 g; 1 g hoặc 1,5 g cefuroxim.

CELECOXIB
Celecoxibum



$C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ P.t.l: 381,4

Celecoxib là 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh hoặc vô định hình màu trắng hay gần như trắng. Đa hình. Thực tế không tan trong nước, dễ tan và tan trong ethanol khan, 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 celecoxib chuẩn. Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và celecoxib chuẩn trong *2-propanol (TT)*, bay hơi dung môi đến khô, ghi phổ mới các cắn thu được.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Trộn đều 10 thể tích *acetonitril* (TT_1), 30 thể tích *methanol* (TT_2) và 60 thể tích dung dịch *kali dihydrophosphat (TT)* 0,27 % đã được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Hỗn hợp dung môi: Nước - methanol (TT_2) (25 : 75).
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg celecoxib chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg tạp chất A chuẩn của celecoxib và 3 mg tạp chất B chuẩn của celecoxib trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng dung dịch đối chiếu (1).
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử 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.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped phenylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 µm).
Nhiệt độ cột: 60 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 25 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3).
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của celecoxib.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định các pic của tạp chất A và B.
Thời gian lưu tương đối so với celecoxib (thời gian lưu khoảng 27 min): 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), độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic celecoxib ít nhất là 1,8; độ phân giải giữa pic celecoxib và pic tạp chất B ít nhất là 1,8.
Tính hàm lượng phần trăm của tất cả các tạp chất dựa vào nồng độ của celecoxib trong dung dịch đối chiếu (3).
Giới hạn:
Tạp chất A: Không được quá 0,4 %.
Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.
Tổng các tạp chất: Không được quá 0,5 %.
Mức tạp chất phát hiện phải báo cáo: 0,05 %.
Ghi chú:
Tạp chất A: 4-[5-(3-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid.
Tạp chất B: 4-[3-(4-methylphenyl)-5-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hỗn hợp dung môi: *Nước - aceton* (15 : 85).
Dùng 0,5 g chế phẩm, tiến hành thử theo phương pháp 8. Dùng 1 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 0,400 g chế phẩm.

Tro sulfat
Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm, sử dụng chén platin.

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 (1).
Tính hàm lượng phần trăm $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ trong celecoxib chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, tránh ẩm. Để ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc
Chất ức chế chế cyclo-oxygenase (COX-2); thuốc giảm đau, chống viêm.

Chế phẩm
Viên nén, nang, thuốc tiêm.

CELULOSE ACETAT
Cellulosi acetas

Celulose acetat là celulose được *O*-acetyl hóa một phần hay toàn phần, có chứa từ 29,0 % đến 44,8 % nhóm acetyl (C_2H_3O), tính theo chế phẩm đã làm khô. Hàm lượng acetyl từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột hoặc hạt màu trắng, trắng ngà hoặc trắng hơi xám, hút ẩm. Thực tế không tan trong ethanol 96 % và nước. Tan trong aceton, acid formic và hỗn hợp đồng thể tích methanol - 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 celulose acetat chuẩn.
Chuẩn bị mẫu đo: Hòa tan 1 g celulose acetat đã được sấy khô vào 10 ml *dioxan (TT)*. Trải 1 giọt dung dịch thu được vào giữa 2 đĩa natri clorid. Tách riêng 2 đĩa và sấy ở 105 °C trong 1 h, sau đó ráp 2 đĩa lại và đo.

Acid tự do
Không được quá 0,1 % chế phẩm đã làm khô, tính theo acid acetic.
Cho 5,00 g chế phẩm vào bình nón dung tích 250 ml, thêm 150 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, đậy bình, lắc xoáy nhẹ nhàng hỗn dịch, để yên trong 3 h. Lọc, rửa bình nón và dụng cụ lọc với *nước không có carbon dioxyd (TT)*. Gộp dịch lọc và dịch rửa, thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphthalein (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* cho tới khi xuất hiện màu hồng nhạt.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* tương đương với 0,6005 mg acid tự do, tính theo acid acetic.

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 4. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,00g; 105 °C; 3 h).

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

Giới hạn nhiễm khuẩn
Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không quá 10^3 CFU/g chế phẩm, tổng số nấm: Không quá 10^2 CFU/g chế phẩm.
Xác định bằng phương pháp đĩa thạch (Phụ lục 13.6).
Chế phẩm không được có *Escherichia coli* và *Salmonella* (Phụ lục 13.6).

Nhóm acetyl
Đối với celulose acetat trên nhãn ghi có không quá 42,0 % nhóm acetyl:
Lấy 2,000 g vào bình nón dung tích 500 ml, thêm 100 ml *aceton (TT)* và 10 ml *nước*. Đậy bình và khuấy từ cho đến khi chế phẩm tan hoàn toàn. Thêm 30,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ)* (trong khi thêm vẫn duy trì khuấy từ). Tủa mịn của celulose tạo thành. Đậy bình, tiếp tục khuấy từ trong 30 min. Thêm 100 ml *nước* nóng (80 °C), vừa rót vừa rửa thành bình, khuấy tiếp 2 min, sau đó để nguội tới nhiệt độ phòng. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid sulfuric 1 N (CĐ)*, dùng 0,1 ml *dung dịch phenolphthalein (TT)* làm chỉ thị. Song song tiến hành mẫu trắng.
Tính phần trăm nhóm acetyl theo công thức sau:

$$\frac{4{,}305(n_2 - n_1)}{(100 - d) \times m} \times 100$$

Trong đó:
d là phần trăm mất khối lượng do làm khô (%),
m là khối lượng chế phẩm (g),
n_1 là số ml *dung dịch acid sulfuric 1 N (CĐ)* dùng trong mẫu thử,
n_2 là số ml *dung dịch acid sulfuric 1 N (CĐ)* dùng trong mẫu trắng.
Đối với celulose acetat trên nhãn ghi có trên 42,0 % nhóm acetyl:
Lấy 2,000 g vào bình nón dung tích 500 ml, thêm 30 ml *dimethyl sufoxid (TT)* và 100 ml *aceton (TT)*. Đậy bình và khuấy từ trong 16 h. Thêm 30,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ)* (trong khi thêm vẫn duy trì khuấy từ), đậy bình, tiếp tục khuấy trong 6 min. Để yên không khuấy trong 60 min. Thêm 100 ml *nước* nóng (80 °C), vừa rót vừa rửa thành bình, khuấy tiếp 2 min, sau đó để nguội tới nhiệt độ phòng. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,5 N (CĐ)*, dùng 0,1 ml *dung dịch phenolphthalein (TT)* làm chỉ thị. Cho dư 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,5 N (CĐ)*, khuấy 5 min, để yên trong 30 min. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ)* tới khi thu được màu hồng bền, khuấy bằng máy khuấy từ. Tính số milimol thực của *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ)* đã dùng, tiến hành 2 mẫu trắng lấy giá trị trung bình để tính kết quả.
Tính phần trăm nhóm acetyl theo công thức sau:

$$\frac{4{,}305 \times n}{(100 - d) \times m} \times 100$$

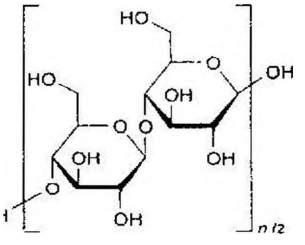
Trong đó:
d là phần trăm mất khối lượng do làm khô (%),
m là khối lượng chế phẩm (g),
n là số milimol thực của *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N* đã dùng.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Tá dược.

Nhãn
Trên nhãn ghi hàm lượng phần trăm nhóm acetyl.

CELULOSE VI TINH THỂ
Cellulosum microcrystallinum



$C_{6n}H_{10n+2}O_{5n+1}$

Là celulose tinh khiết, được thủy phân bằng cách xử lý alpha-celulose dưới dạng bột giấy thu được từ nguyên liệu thực vật dạng sợi, với các acid vô cơ.

Tính chất
Bột mịn hoặc bột cốm màu trắng hay gần như trắng.
Thực tế không tan trong nước, aceton, ethanol, toluen, dung dịch acid loãng và dung dịch natri hydroxyd 5 %.

Định tính
A. Lấy khoảng 10 mg chế phẩm đặt lên một mặt kính đồng hồ và phân tán trong 2 ml *dung dịch kẽm clorid-iod (TT)*. Chế phẩm phải chuyển sang màu xanh tím.
B. Mức độ polymer hóa không được quá 350.
Cân 1,300 g chế phẩm vào bình nón dung tích 125 ml. Thêm 25,0 ml *nước* và 25,0 ml *dung dịch đồng ethylenediamin hydroxyd (TT)*. Ngay lập tức sục khí *nitrogen (TT)* vào dung dịch. Đậy bình và lắc cho đến khi tan hoàn toàn. Chuyển một thể tích thích hợp dung dịch trên vào nhớt kế mao quản có dung tích thích hợp (Phụ lục 6.3). Ổn định dung dịch ở nhiệt độ (25 ± 0,1) °C trong ít nhất 5 min. Thời gian chảy qua 2 vạch của nhớt kế là t_1, tính theo giây. Tính độ nhớt động học v_1 của dung dịch theo công thức:

$$t_1 \times k_1$$

Trong đó k_1 là hằng số dụng cụ.
Pha loãng một thể tích thích hợp của *dung dịch đồng ethylendiamin hydroxyd (TT)* với cùng thể tích *nước* và đo độ nhớt với nhớt kế mao quản thích hợp, được thời gian chảy t_2. Tính độ nhớt động học v_2 của dung môi theo công thức:

$$t_2 \times k_2$$

Trong đó k_2 là hằng số dụng cụ đo.
Xác định độ nhớt tương đối η_{rel} của chất thử theo công thức:

$$v_1 / v_2$$

Xác định độ nhớt thực $[\eta]_c$ bằng cách nội suy, dùng bảng tra độ nhớt thực (Bảng 1- Bảng độ nhớt thực).
Tính mức độ polymer hóa *P* theo công thức:

$$\frac{95[\eta]_c}{m[(100-b)/100]}$$

Trong đó:
m là khối lượng cân chế phẩm (g),
b là phần trăm mất khối lượng do làm khô (%).

Độ tan
Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 10 ml *dung dịch đồng tetramin trong amoniac (TT)*, chế phẩm phải tan hoàn toàn, không được có cặn.

pH
Lắc 5 g chế phẩm với 40 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* trong 20 min, ly tâm. Dịch lỏng phía trên phải có pH từ 5,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Điện dẫn xuất (độ dẫn điện riêng)
Điện dẫn xuất của dung dịch thử không được vượt quá 75 $\mu S \cdot cm^{-1}$ so với điện dẫn xuất của nước (Phụ lục 6.10). Đo điện dẫn xuất của dịch lỏng thu được sau khi li tâm ở phép thử pH (đọc thông số khi đã ổn định) và điện dẫn xuất của nước dùng để chuẩn bị dung dịch thử.

Các chất tan trong ether
Không được quá 0,05 %.
Cho 10,0 g chế phẩm vào cột sắc ký có đường kính trong khoảng 20 mm và cho 50 ml *ether không có peroxyd (TT)* chảy qua cột. Bốc hơi dịch thu được tới khô. Sấy cắn ở 105 °C trong 30 min, để nguội trong bình hút ẩm rồi cân. Song song tiến hành một mẫu trắng trong cùng điều kiện. Chênh lệch khối lượng giữa cắn thu được từ mẫu thử và cắn thu được từ mẫu trắng không được quá 5 mg.

Các chất tan trong nước
Không được quá 0,25 %.
Lắc 5,0 g chế phẩm với 80 ml *nước* trong 10 min. Lọc hút chân không vào bình đã cân bì. Bốc hơi dịch lọc trên cách thủy cho tới khô, tránh bị than hóa. Sấy cắn ở 105 °C trong 1 h, để trong bình hút ẩm rồi cân. Song song tiến hành một mẫu trắng trong cùng điều kiện. Chênh lệch khối lượng giữa cắn thu được từ mẫu thử và cắn thu được từ mẫu trắng không được quá 12,5 mg.

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 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 7,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 3 h).

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

Giới hạn nhiễm khuẩn
Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không được quá 10^3 CFU/g.
Tổng số nấm: Không được quá 10^2 CFU/g.
Xác định bằng phương pháp đĩa thạch (Phụ lục 13.6).
Chế phẩm không được có *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus* và *Salmonella* (Phụ lục 13.6).

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Tá dược (Avicel).

Nhãn
Trên nhãn ghi mức độ polymer hóa.

Bảng 1 - Bảng độ nhớt thực

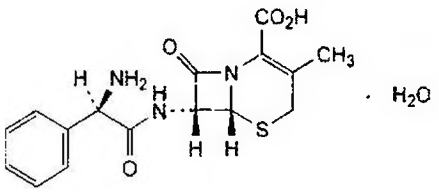
Độ nhớt thực $[\eta]_c$ tương ứng với độ nhớt tương đối η_{rel}

	$[\eta]_c$									
η_{rel}	**0,00**	**0,01**	**0,02**	**0,03**	**0,04**	**0,05**	**0,06**	**0,07**	**0,08**	**0,09**
1,1	0,098	0,106	0,115	0,125	0,134	0,143	0,152	0,161	0,170	0,180
1,2	0,189	0,198	0,207	0,216	0,225	0,233	0,242	0,250	0,259	0,268
1,3	0,276	0,285	0,293	0,302	0,310	0,318	0,326	0,334	0,342	0,350
1,4	0,358	0,367	0,375	0,383	0,391	0,399	0,407	0,414	0,422	0,430
1,5	0,437	0,445	0,453	0,460	0,468	0,476	0,484	0,491	0,499	0,507
1,6	0,515	0,522	0,529	0,536	0,544	0,551	0,558	0,566	0,573	0,580
1,7	0,587	0,595	0,602	0,608	0,615	0,622	0,629	0,636	0,642	0,649
1,8	0,656	0,663	0,670	0,677	0,683	0,690	0,697	0,704	0,710	0,717
1,9	0,723	0,730	0,736	0,743	0,749	0,756	0,762	0,769	0,775	0,782
2,0	0,788	0,795	0,802	0,809	0,815	0,821	0,827	0,833	0,840	0,846
2,1	0,852	0,858	0,864	0,870	0,876	0,882	0,888	0,894	0,900	0,906
2,2	0,912	0,918	0,924	0,929	0,935	0,941	0,948	0,953	0,959	0,965
2,3	0,971	0,976	0,983	0,988	0,994	1,000	1,006	1,011	1,017	1,022
2,4	1,028	1,033	1,039	1,044	1,050	1,056	1,061	1,067	1,072	1,078
2,5	1,083	1,089	1,094	1,100	1,105	1,111	1,116	1,121	1,126	1,131
2,6	1,137	1,142	1,147	1,153	1,158	1,163	1,169	1,174	1,179	1,184
2,7	1,190	1,195	1,200	1,205	1,210	1,215	1,220	1,225	1,230	1,235
2,8	1,240	1,245	1,250	1,255	1,260	1,265	1,270	1,275	1,280	1,285
2,9	1,290	1,295	1,300	1,305	1,310	1,314	1,319	1,324	1,329	1,333
3,0	1,338	1,343	1,348	1,352	1,357	1,362	1,367	1,371	1,376	1,381
3,1	1,386	1,390	1,395	1,400	1,405	1,409	1,414	1,418	1,423	1,427
3,2	1,432	1,436	1,441	1,446	1,450	1,455	1,459	1,464	1,468	1,473
3,3	1,477	1,482	1,486	1,491	1,496	1,500	1,504	1,508	1,513	1,517
3,4	1,521	1,525	1,529	1,533	1,537	1,542	1,546	1,550	1,554	1,558
3,5	1,562	1,566	1,570	1,575	1,579	1,583	1,587	1,591	1,595	1,600
3,6	1,604	1,608	1,612	1,617	1,621	1,625	1,629	1,633	1,637	1,642
3,7	1,646	1,650	1,654	1,658	1,662	1,666	1,671	1,675	1,679	1,683
3,8	1,687	1,691	1,695	1,700	1,704	1,708	1,712	1,715	1,719	1,723
3,9	1,727	1,731	1,735	1,739	1,742	1,746	1,750	1,754	1,758	1,762
4,0	1,765	1,769	1,773	1,777	1,781	1,785	1,789	1,792	1,796	1,800
4,1	1,804	1,808	1,811	1,815	1,819	1,822	1,826	1,830	1,833	1,837
4,2	1,841	1,845	1,848	1,852	1,856	1,859	1,863	1,867	1,870	1,874
4,3	1,878	1,882	1,885	1,889	1,893	1,896	1,900	1,904	1,907	1,911

					$[\eta]_c$					
η_{rel}	**0,00**	**0,01**	**0,02**	**0,03**	**0,04**	**0,05**	**0,06**	**0,07**	**0,08**	**0,09**
4,4	1,914	1,918	1,921	1,925	1,929	1,932	1,936	1,939	1,943	1,946
4,5	1,950	1,954	1,957	1,961	1,964	1,968	1,971	1,975	1,979	1,982
4,6	1,986	1,989	1,993	1,996	2,000	2,003	2,007	2,010	2,013	2,017
4,7	2,020	2,023	2,027	2,030	2,033	2,037	2,040	2,043	2,047	2,050
4,8	2,053	2,057	2,060	2,063	2,067	2,070	2,073	2,077	2,080	2,083
4,9	2,087	2,090	2,093	2,097	2,100	2,103	2,107	2,110	2,113	2,116
5,0	2,119	2,122	2,125	2,129	2,132	2,135	2,139	2,142	2,145	2,148
5,1	2,151	2,154	2,158	2,160	2,164	2,167	2,170	2,173	2,176	2,180
5,2	2,183	2,186	2,190	2,192	2,195	2,197	2,200	2,203	2,206	2,209
5,3	2,212	2,215	2,218	2,221	2,224	2,227	2,230	2,233	2,236	2,240
5,4	2,243	2,246	2,249	2,252	2,255	2,258	2,261	2,264	2,267	2,270
5,5	2,273	2,276	2,279	2,282	2,285	2,288	2,291	2,294	2,297	2,300
5,6	2,303	2,306	2,309	2,312	2,315	2,318	2,320	2,324	2,326	2,329
5,7	2,332	2,335	2,338	2,341	2,344	2,347	2,350	2,353	2,355	2,358
5,8	2,361	2,364	2,367	2,370	2,373	2,376	2,379	2,382	2,384	2,387
5,9	2,390	2,393	2,396	2,400	2,403	2,405	2,408	2,411	2,414	2,417
6,0	2,419	2,422	2,425	2,428	2,431	2,433	2,436	2,439	2,442	2,444
6,1	2,447	2,450	2,453	2,456	2,458	2,461	2,464	2,467	2,470	2,472
6,2	2,475	2,478	2,481	2,483	2,486	2,489	2,492	2,494	2,497	2,500
6,3	2,503	2,505	2,508	2,511	2,513	2,516	2,518	2,521	2,524	2,526
6,4	2,529	2,532	2,534	2,537	2,540	2,542	2,545	2,547	2,550	2,553
6,5	2,555	2,558	2,561	2,563	2,566	2,568	2,571	2,574	2,576	2,579
6,6	2,581	2,584	2,587	2,590	2,592	2,595	2,597	2,600	2,603	2,605
6,7	2,608	2,610	2,613	2,615	2,618	2,620	2,623	2,625	2,627	2,630
6,8	2,633	2,635	2,637	2,640	2,643	2,645	2,648	2,650	2,653	2,655
6,9	2,658	2,660	2,663	2,665	2,668	2,670	2,673	2,675	2,678	2,680
7,0	2,683	2,685	2,687	2,690	2,693	2,695	2,698	2,700	2,702	2,705
7,1	2,707	2,710	2,712	2,714	2,717	2,719	2,721	2,724	2,726	2,729
7,2	2,731	2,733	2,736	2,738	2,740	2,743	2,745	2,748	2,750	2,752
7,3	2,755	2,757	2,760	2,762	2,764	2,767	2,769	2,771	2,774	2,776
7,4	2,779	2,781	2,783	2,786	2,788	2,790	2,793	2,795	2,798	2,800
7,5	2,802	2,805	2,807	2,809	2,812	2,814	2,816	2,819	2,821	2,823
7,6	2,826	2,828	2,830	2,833	2,835	2,837	2,840	2,842	2,844	2,847
7,7	2,849	2,851	2,854	2,856	2,858	2,860	2,863	2,865	2,868	2,870

					$[\eta]_c$					
η_{rel}	**0,00**	**0,01**	**0,02**	**0,03**	**0,04**	**0,05**	**0,06**	**0,07**	**0,08**	**0,09**
7,8	2,873	2,875	2,877	2,879	2,881	2,884	2,887	2,889	2,891	2,893
7,9	2,895	2,898	2,900	2,902	2,905	2,907	2,909	2,911	2,913	2,915
8,0	2,918	2,920	2,922	2,924	2,926	2,928	2,931	2,933	2,935	2,937
8,1	2,939	2,942	2,944	2,946	2,948	2,950	2,952	2,955	2,957	2,959
8,2	2,961	2,963	2,966	2,968	2,970	2,972	2,974	2,976	2,979	2,981
8,3	2,983	2,985	2,987	2,990	2,992	2,994	2,996	2,998	3,000	3,002
8,4	3,004	3,006	3,008	3,010	3,012	3,015	3,017	3,019	3,021	3,023
8,5	3,025	3,027	3,029	3,031	3,033	3,035	3,037	3,040	3,042	3,044
8,6	3,046	3,048	3,050	3,052	3,054	3,056	3,058	3,060	3,062	3,064
8,7	3,067	3,069	3,071	3,073	3,075	3,077	3,079	3,081	3,083	3,085
8,8	3,087	3,089	3,092	3,094	3,096	3,098	3,100	3,102	3,104	3,106
8,9	3,108	3,110	3,112	3,114	3,116	3,118	3,120	3,122	3,124	3,126
9,0	3,128	3,130	3,132	3,134	3,136	3,138	3,140	3,142	3,144	3,146
9,1	3,148	3,150	3,152	3,154	3,156	3,158	3,160	3,162	3,164	3,166
9,2	3,168	3,170	3,172	3,174	3,176	3,178	3,180	3,182	3,184	3,186
9,3	3,188	3,190	3,192	3,194	3,196	3,198	3,200	3,202	3,204	3,206
9,4	3,208	3,210	3,212	3,214	3,215	3,217	3,219	3,221	3,223	3,225
9,5	3,227	3,229	3,231	3,233	3,235	3,237	3,239	3,241	3,242	3,244
9,6	3,246	3,248	3,250	3,252	3,254	3,256	3,258	3,260	3,262	3,264
9,7	3,266	3,268	3,269	3,271	3,273	3,275	3,277	3,279	3,281	3,283
9,8	3,285	3,287	3,289	3,291	3,293	3,295	3,297	3,298	3,300	3,302
9,9	3,304	3,305	3,307	3,309	3,311	3,313	3,316	3,318	3,320	3,321
10	3,32	3,34	3,36	3,37	3,39	3,41	3,43	3,45	3,46	3,48
11	3,50	3,52	3,53	3,55	3,56	3,58	3,60	3,61	3,63	3,64
12	3,66	3,68	3,69	3,71	3,72	3,74	3,76	3,77	3,79	3,80
13	3,80	3,83	3,85	3,86	3,88	3,89	3,90	3,92	3,93	3,95
14	3,96	3,97	3,99	4,00	4,02	4,03	4,04	4,06	4,07	4,09
15	4,10	4,11	4,13	4,14	4,15	4,17	4,18	4,19	4,20	4,22
16	4,23	4,24	4,25	4,27	4,28	4,29	4,30	4,31	4,33	4,34
17	4,35	4,36	4,37	4,38	4,39	4,41	4,42	4,43	4,44	4,45
18	4,46	4,47	4,48	4,49	4,50	4,52	4,53	4,54	4,55	4,56
19	4,57	4,58	4,59	4,60	4,61	4,62	4,63	4,64	4,65	4,66

CEPHALEXIN
Cephalexinum



$C_{16}H_{17}N_3O_4S.\ H_2O$ P.t.l: 365,4

Cephalexin là acid (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-amino-2-phenyl-acetyl]amino]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en-2-carboxylic monohydrat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Hơi tan trong nước, thực tế không 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 cephalexin chuẩn.

pH
Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. pH của dung dịch thu được phải từ 4,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng
Từ +149° đến +158° tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong *dung dịch đệm phtalat pH 4,4 (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Độ hấp thụ
Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được tại bước sóng 330 nm (Phụ lục 4.1) không được lớn hơn 0,05.
Pha loãng 2,0 ml dung dịch trên thành 50,0 ml bằng *nước*. Phổ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được trong khoảng từ 220 nm đến 300 nm có cực đại hấp thụ tại 262 nm. Độ hấp thụ riêng tại cực đại hấp thụ có giá trị từ 220 đến 245, tính theo chế phẩm khan.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Dung dịch đệm phosphat pH 5,0 (TT).
Pha động B: Methanol (TT).
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg D-phenyl-glycin chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg acid 7-amino-desacetoxycephalosporanic chuẩn trong 2 ml *dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A.
Dung dịch đối chiếu (3): Hút 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) cho vào bình định mức dung tích 100,0 ml, thêm pha động A vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 10 mg *dimethylformamid (TT)* và 10 mg *dimethylacetamid (TT)* trong pha động 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 pha động A.
Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 20,0 ml bằng pha động A.
Dung dịch đối chiếu (6): Hòa tan 10 mg cefotaxim natri chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Hút 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 1,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100 ml bằng pha động A.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 220 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 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 - 1	98	2
1 - 20	98 → 70	2 → 30
20 - 23	70 → 98	30 → 2
23 - 30	98	2

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu (3), (4), (5) và (6).
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic tương ứng với tạp chất A (D-phenylglycin) và pic của tạp chất B (acid 7-aminodesacetoxy-cephalosporanic) ít nhất là 2,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6), độ phân giải giữa pic tương ứng với cephalexin và pic tương ứng với cefotaxim ít nhất là 1,5.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Diện tích của pic phụ tương ứng với pic thứ hai trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3) (tạp chất B) không được lớn hơn diện tích pic thứ hai trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).
Bất kỳ pic phụ nào (trừ pic tương ứng với dimethylformamid và dimethylacetamid) có diện tích không được lớn hơn diện tích pic thứ nhất trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).
Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn ba lần diện tích pic thứ nhất trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (3,0 %).
Bỏ qua những pic phụ có diện tích nhỏ hơn diện tích của pic thứ hai trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) (0,05 %).

N,N-Dimethylanilin
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16; phương pháp B).

Nước
Từ 4,0 % đến 8,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,300 g chế phẩm.

Tro sulfat
Không được quá 0,2 % (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: Methanol - acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 0,136 % - nước (2 : 5 : 10 : 83).
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50,0 mg cephalexin monohydrat chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 10 mg cefradin chuẩn trong 20 ml dung dịch đối chiếu và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector tử ngoại đặt tại bước sóng 254 nm.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Tốc độ dòng 1,5 ml/min.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa hai pic tương ứng với cephalexin và cefradin ít nhất là 4,0.
Tính hàm lượng cephalexin trong chế phẩm dựa vào diện tích pic đáp ứng của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Chế phẩm
Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch uống.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEPHALEXIN
Pulveres Cephalexini ad suspensionum peroralum

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa cephalexin. Có thể có thêm các tá dược thích hợp tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định hỗn dịch....
Hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Hỗn dịch thuốc" (Phụ lục 1.5).

Bột pha hỗn dịch phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cephalexin khan, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột khô tơi, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel, không có chất kết dính, được chuẩn bị như sau: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn hợp dung môi *n-hexan* và *tetradecan* (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bản mỏng, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.
Dung môi khai triển: Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin trong aceton có nồng độ 1 g trong 15 ml (60 : 40 : 1,5).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 30 mg cephalexin, hòa tan trong 10 ml *nước*, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cephalexin chuẩn 0,3 % trong *nước*.
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 khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để bản mỏng khô ngoài không khí, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường.
Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải giống nhau về vị trí, màu sắc và kích thước.
B. Trong mục Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có một pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic cephalexin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Nước
Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,5 g bột thuốc.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 1,0 g *natri pentansulfonat (TT* trong 1015 ml hỗn hợp *nước - acetonitril - methanol - triethylamin* (850 : 100 : 50: 15), điều chỉnh tới pH 3,0 ± 0,1 bằng *acid phosphoric (TT).*
Dung dịch chuẩn nội: Cân chính xác khoảng 300 mg *1-hydroxy benzotriazol* vào bình định mức 1000 ml, hòa tan trong 10 ml *methanol (TT)* và pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cephalexin chuẩn trong *nước* để thu được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml. Hút chính xác 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc vào bình nón nút mài, thêm chính xác 15,0 ml dung dịch chuẩn nội và trộn đều.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cephalexin vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml *nước* và lắc siêu âm 15 min, pha loãng bằng *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Hút chính xác 10,0 ml dịch lọc vào bình nón nút mài, thêm chính xác 15,0 ml dung dịch chuẩn nội và trộn đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm hoặc 10 µm)
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 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 đối với dung dịch chuẩn: trên sắc ký đồ thu được, độ phân giải giữa pic chuẩn nội và pic cephalexin không nhỏ hơn 5; độ lệch chuẩn tương đối của tỷ số giữa diện tích pic cephalexin và diện tích pic chuẩn nội của các 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 cephalexin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, từ tỷ số giữa diện tích pic cephalexin và diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ trong cephalexin chuẩn.

Bảo quản
Trong gói giấy nhôm hoặc polyethylen kín.
Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
125 mg; 250 mg; 500 mg.

NANG CEPHALEXIN
Capsulae Cephalexini

Là nang cứng chứa cephalexin.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cephalexin khan, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, 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*, không có chất kết dính, được chuẩn bị như sau: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn hợp dung môi *n-hexan* và *tetradecan* (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bản mỏng, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.
Dung môi khai triển: Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin trong aceton có nồng độ 1 g trong 15 ml (60 : 40 : 1,5).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 30 mg cephalexin, hòa tan trong 10 ml *nước*, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cephalexin chuẩn 0,3 % trong *nước*.
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 khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để bản mỏng khô ngoài không khí, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường.
Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải giống nhau về vị trí, màu sắc và kích thước.
B. Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có một pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic cephalexin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Nước
Không được quá 10,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,3 g bột thuốc trong nang.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường: 900 ml nước.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng một lượng dịch lọc với *nước* để được dung dịch có nồng độ cephalexin khoảng 20 mg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 262 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng cephalexin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, hòa tan trong mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch cephalexin chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng cephalexin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, 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: Hòa tan 1,0 g *natri pentansulfonat (TT)* trong 1015 ml hỗn hợp *nước - acetonitril - methanol - triethylamin* (850 : 100 : 50: 15), điều chỉnh tới pH 3,0 ± 0,1 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch chuẩn nội: Cân chính xác khoảng 300 mg *1-hydroxy benzotriazol* vào bình định mức 1000 ml, hòa tan trong 10 ml *methanol (TT)* và pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cephalexin chuẩn trong *nước* để thu được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ

khoảng 1,0 mg/ml. Hút chính xác 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc vào bình nón nút mài, thêm chính xác 15,0 ml dung dịch chuẩn nội và trộn đều.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, xác định khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cephalexin vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml *nước* và lắc siêu âm 15 min, pha loãng bằng *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Hút chính xác 10,0 ml dịch lọc vào bình nón nút mài, thêm chính xác 15,0 ml dung dịch chuẩn nội và trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm hoặc 10 µm)

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 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 đối với dung dịch chuẩn: trên sắc ký đồ thu được, độ phân giải giữa pic chuẩn nội và pic cephalexin không nhỏ hơn 5; độ lệch chuẩn tương đối của tỷ số giữa diện tích pic cephalexin và diện tích pic chuẩn nội của các 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 cephalexin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, từ tỷ số giữa diện tích pic cephalexin và diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ trong cephalexin chuẩn.

Bảo quản

Trong vỉ nhôm hoặc trong chai lọ nút kín.

Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

250 mg; 500 mg

VIÊN NÉN CEPHALEXIN

Tabellae Cephalexini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa cephalexin.

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 cephalexin khan, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, 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*, không có chất kết dính, được chuẩn bị như sau: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn hợp dung môi *n-hexan* và *tetradecan* (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bản mỏng, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.

Dung môi khai triển: Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin trong aceton có nồng độ 1 g trong 15 ml (60 : 40 : 1,5).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 30 mg cephalexin, hòa tan trong 10 ml *nước*, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cephalexin chuẩn 0,3 % trong *nước*.

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 khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để bản mỏng khô ngoài không khí, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải giống nhau về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

Nước

Không được quá 9,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g bột viên.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng một lượng dịch lọc với *nước* để được dung dịch có nồng độ cephalexin khoảng 20 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 262 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng cephalexin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch cephalexin chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng cephalexin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, 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: Hòa tan 1,0 g *natri pentansulfonat (TT)* trong 1015 ml hỗn hợp *nước - acetonitril - methanol - triethylamin* (850 : 100 : 50: 15), điều chỉnh tới pH 3,0 ± 0,1 bằng *acid phosphoric (TT)*.

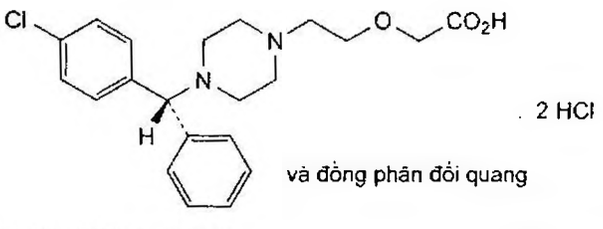
Dung dịch chuẩn nội: Cân chính xác khoảng 300 mg *1-hydroxy benzotriazol* vào bình định mức 1000 ml, hòa tan trong 10 ml *methanol (TT)* và pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cephalexin chuẩn trong *nước* để thu được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml. Hút chính xác 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc vào bình nón nút mài, thêm chính xác 15,0 ml dung dịch chuẩn nội và trộn đều.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cephalexin vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml *nước* và lắc siêu âm 15 min, pha loãng bằng *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Hút chính xác 10,0 ml dịch lọc vào bình nón nút mài, thêm chính xác 15,0 ml dung dịch chuẩn nội và trộn đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm hoặc 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 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 đối với dung dịch chuẩn: trên sắc ký đồ thu được, độ phân giải giữa pic chuẩn nội và pic cephalexin không nhỏ hơn 5; độ lệch chuẩn tương đối của tỷ số giữa diện tích pic cephalexin và diện tích pic chuẩn nội của các 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 cephalexin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, từ tỷ số giữa diện tích pic cephalexin và diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ trong cephalexin chuẩn.

Bảo quản
Trong vỉ nhôm hoặc trong chai lọ nút kín.
Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
250 mg; 500 mg.

CETIRIZIN DIHYDROCLORID
Cetirizini hydrocloridum



$C_{21}H_{25}ClN_2O_3.2HCl$ P.t.l: 461,8

Cetirizin dihydroclorid là acid (*RS*)-2-[2-[4-[(4-clorophenyl) phenylmethyl]piperazin-1-yl]ethoxy] acetic phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{21}H_{25}ClN_2O_3.2HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước; thực tế không tan trong aceton và 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. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cetirizin dihydroclorid chuẩn.
B. Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong 50 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Đo phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thu được từ bước sóng 210 nm đến 350 nm (Phụ lục 4.1). Dung dịch phải một cực đại hấp thụ ở bước sóng 231 nm, độ hấp thụ riêng tại cực đại này phải từ 359 đến 381.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: Amoniac - methanol - methylen clorid (1 : 10 : 90).
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg cetirizin dihydroclorid chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg clorphenamin maleat chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi. Trộn đều 1 ml dung dịch thu được và 1 ml dung dịch đối chiếu (1).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng mỗi dung dịch 5 µl. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra để khô dưới luồng không khí mát. 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 và kích thước giống 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) có hai vết tách rõ rệt.
D. 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 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* rồi pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu VN_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Từ 1,2 đến 1,8 (Phụ lục 6.2).
Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Dung dịch acid sulfuric 10 % - nước - acetonitril* (0,4 : 6,6 : 93).
Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg cetirizin dihydroclorid chuẩn; 2 mg tạp chất A chuẩn của cetirizin trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan cetirizin chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất B, C, D, E và F) có trong một lọ chuẩn trong 5,0 ml pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của cetirizin.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cetirizin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất B, C, D, E và F. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic tạp chất A.
Thời gian lưu tương đối so với cetirizin (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất D khoảng 0,6; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 1,2; tạp chất F khoảng 1,37; tạp chất A khoảng 1,42.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tỷ số đỉnh - hõm (Hp/Hv) ít nhất là 5; trong đó Hp là chiều cao đỉnh pic tạp chất C so với đường nền và Hv là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất C và pic cetirizin.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 0,7; tạp chất C là 1,9; tạp chất D là 0,6; tạp chất E là 1,3; tạp chất F là 1,9.
Tạp chất A, B, C, D, E, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).
Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính thu được 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 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: (*RS*)-1-[(4-clorophenyl)phenylmethyl]piperazin.
Tạp chất B: Acid (*RS*)-2-[4-[(4-clorophenyl)phenylmethyl] piperazin-1-yl]acetic.
Tạp chất C: Acid (*RS*)-2-[2-[4-[(2-clorophenyl)phenylmethyl] piperazin-1-yl]ethoxy]acetic.
Tạp chất D: 1,4-bis[(4-clorophenyl)phenylmethyl]piperazin.
Tạp chất E: Acid (*RS*)-2-[2-[2-[4-[(4-clorophenyl)phenylmethyl] piperazin-1-yl]ethoxy]ethoxy]acetic(ethoxycetirizin).
Tạp chất F: Acid [2-[4-(diphenylmethyl)piperazin-1-yl]ethoxy] acetic.
Tạp chất G: Acid 2-[4-[(*RS*)-(4-clorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl]ethanol.

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

Định lượng
Hòa tan khoảng 0,100 g chế phẩm trong 70 ml của hỗn hợp *nước - aceton* (30 : 70). Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đến điểm uốn thứ hai. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành chuẩn độ một mẫu trắng.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 15,39 mg $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng histamin; đối kháng thụ thể histamin H_1.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN CETIRIZIN
Tabellae Cetirizini

Là viên nén bao phim chứa cetirizin hydroclorid.
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 cetirizin hydroclorid, $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$, 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* GF_{254}.

Dung môi khai triển: Amoniac - methanol - methylen clorid (1 : 10 : 90).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg cetirizin hydroclorid hòa tan trong 5 ml *nước*, lọc.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg cetirizin hydroclorid chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg clorpheniramin maleat chuẩn trong *nước*, pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi. Lấy 1 ml dung dịch này thêm 1 ml dung dịch đối chiếu (1), trộn đều.
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 2/3 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở 254 nm.
Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có hai vết tách rõ ràng.
Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu (1) phải giống nhau về vị trí, màu sắc và kích thước.
B. 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 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: 1000 ml *nước*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động và *điều kiện sắc ký* thực hiện như trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cetirizin hydroclorid chuẩn với *nước* để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với dung dịch thử.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng cetirizin hydroclorid, $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$, 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: Acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 0,01 M (150 : 850)
Dung dịch thử: Cân 20 viên đã loại bỏ lớp bao, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 20 mg cetirizin hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml pha động, trộn đều và siêu âm 5 phút, thêm pha động đến định mức, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch cetirizin hydroclorid chuẩn 0,02 % trong pha động, lọc qua màng lọc 0,45 µm.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra khả năng thích hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cetirizin hydroclorid trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng cetirizin hydroclorid, $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$ của cetirizin hydroclorid chuẩn.

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

Loại thuốc
Kháng histamin. Đối kháng thụ thể H_1.

Hàm lượng thường dùng
5 mg, 10 mg.

CETOSTEARYL ALCOL
Alcohol cetylicus et stearylicus

Cetostearyl alcol là hỗn hợp của các alcol rắn mạch thẳng, phải chứa không dưới 40,0 % stearyl alcol ($C_{18}H_{38}O$, p.t.l: 270,5) và không dưới 90,0 % tổng lượng cetyl alcol ($C_{16}H_{34}O$, p.t.l: 242,4) và stearyl alcol.

Tính chất
Hạt, vảy, khối giống sáp, màu trắng hay hơi vàng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ether, tan trong ethanol 90 % và ether dầu hỏa. Khi đun chảy hỗn hợp hòa với dầu béo, parafin lỏng và mỡ cừu nóng chảy.

Định tính
Trong phần Định lượng, hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với các pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 20 ml *ethanol 96 % (TT)* sôi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu mẫu N_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Nhiệt độ nóng chảy
49 °C đến 56 °C (Phụ lục 6.7).

Chỉ số acid
Không được quá 1,0 (Phụ lục 7.2).

Chỉ số hydroxyl
208 đến 228 (Phụ lục 7.4, phương pháp A).

Chỉ số iod
Không được quá 2,0 (Phụ lục 7.5).
Dùng 2,0 g chế phẩm hòa tan trong 25 ml *cloroform (TT)*.

Chỉ số xà phòng hóa
Không được quá 2,0 (Phụ lục 7.7).
Dùng 2,0 g chế phẩm.

Định lượng
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 60,0 mg cetyl alcol chuẩn trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 40,0 mg stearyl alcol chuẩn trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Trộn 1 ml dung dịch đối chiếu (1) với 1 ml dung dịch đối chiếu (2) và pha loãng thành 10,0 ml bằng *ethanol (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (3 m × 4 mm) được nhồi *diatomit dùng cho sắc ký khí (TT)* tẩm 10 % (kl/kl) *poly-(dimethyl)siloxan (TT)*.
Khí mang: *Nitrogen dùng cho sắc ký khí (TT)*.
Lưu lượng khí: 30 ml/min.
Detector ion hóa ngọn lửa.
Nhiệt độ cột 200 °C, nhiệt độ buồng tiêm và detector 250 °C.
Thể tích tiêm: 2 µl.
Cách tiến hành:
Điều chỉnh tốc độ dòng sao cho hệ số phân giải của 2 pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử không nhỏ hơn 1,25.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 5 đối với 2 pic chính.
Xác định hàm lượng cetyl alcol và stearyl alcol từ sắc ký đồ của dung dịch thử bằng phương pháp chuẩn hóa. Định tính các pic bằng cách so sánh với sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2).

Bảo quản
Bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Tá dược.

CETYL ALCOL
Alcohol cetylicus

Cetyl alcol là hỗn hợp các alcol rắn, chủ yếu chứa hexadecan-1-ol ($C_{16}H_{34}O$; p.t.l: 242,4), có nguồn gốc từ động vật hoặc thực vật. Chứa ít nhất 95,0 % $C_{16}H_{34}O$.

Tính chất
Khối nhờn, bột, mảnh hay hạt màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan đến dễ tan trong ethanol 96 %. Khi đun chảy, hỗn hợp có thể hòa lẫn với dầu thực vật, mỡ động vật, parafin lỏng và lanolin nóng chảy.

Định tính
Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ dung dịch thử phải giống với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong 20 ml *ethanol 96 % (TT)* sôi, để nguội. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu mẫu N_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Nhiệt độ nóng chảy
Từ 46 °C đến 52 °C (Phụ lục 6.7).

Chỉ số acid
Không được quá 1,0 (Phụ lục 7.2).

Chỉ số hydroxyl
Từ 218 đến 238 (Phương pháp A, phụ lục 7.4).

Chỉ số iod
Không được quá 2,0 (Phương pháp A, phụ lục 7.5).
Hòa tan 2,00 g chế phẩm trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Chỉ số xà phòng hóa
Không được quá 2,0 (Phụ lục 7.7).

Định lượng
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg cetyl alcol chuẩn trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50 mg *stearyl alcol (TT)* trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Trộn đều 1 ml dung dịch đối chiếu (1) và 1 ml dung dịch đối chiếu (2) và pha loãng thành 10,0 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột (30 m × 0,32 mm) được phủ *poly(dimethyl)siloxan* (độ dày phim 1 µm).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký*.
Tỷ lệ chia dòng: 1 : 100.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 20	150 → 250
	20 - 40	250
Buồng tiêm		250
Detector		250

Detector: Ion hóa ngọn lửa.
Thể tích tiêm: 1 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (3).
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của cetyl alcol và pic của stearyl alcol ít nhất là 5,0.
Tính hàm lượng $C_{16}H_{34}O$ theo diện tích pic của cetyl alcol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Bảo quản
Bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Tá dược.

CHYMOTRYPSIN
Chymotrypsinum

Chymotrypsin là enzym thủy phân protein được kết tinh từ dịch chiết tuyến tụy bò, *Bos taurus* Linné (Fam. *Bovidae*). Chế phẩm phải chứa không ít hơn 1000 đơn vị chymotrypsin trong mỗi mg, tính theo chế phẩm đã làm khô và phải chứa từ 90,0 % đến 110,0 % so với hoạt lực ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột kết tinh hoặc bột vô định hình màu trắng. Hơi tan trong nước. Dạng bột vô định hình dễ hút ẩm.

Định tính
A. Lấy khoảng 10 mg chế phẩm, hòa tan trong 10 ml *nước* đun sôi để nguội. Lấy 0,05 ml dung dịch thu được cho vào khay sứ trắng, thêm 0,2 ml *dung dịch cơ chất*. Màu đỏ tía xuất hiện trong vòng 3 min.
Dung dịch cơ chất: Cân chính xác 237,0 mg *acetyltyrosin ethyl ester (TT)* cho vào bình định mức 100 ml, thêm 2 ml *ethanol 96 % (TT)*, lắc đến khi tan. Thêm 20 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (chuẩn bị trong phần Định lượng), thêm 1 ml *dung dịch đỏ methyl - xanh methylen* rồi pha loãng với *nước* vừa đủ đến vạch.
Dung dịch đỏ methyl - xanh methylen: Trộn đồng thể tích *dung dịch đỏ methyl 0,1 % trong ethanol 96 %* và *dung dịch xanh methylen 0,05 % trong ethanol 96 %*.
B. Lấy khoảng 30 mg chế phẩm hòa tan trong *dung dịch acid hydrocloric 0,001 M*, pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 đến 320 nm phải có cực đại ở bước sóng khoảng 281 nm và cực tiểu ở bước sóng khoảng 250 nm.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,00 g; 60 °C; trong chân không; 4 h).

Tro sulfat
Không được quá 2,5 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 0,100 g chế phẩm.

Trypsin
Không được quá 1 % (kl/kl).
Dung dịch thử: Hòa tan 100 mg chế phẩm trong 10,0 ml *nước*.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch trypsin trong *nước* có nồng độ 0,01 %.
Dung dịch đệm tris(hydroxymethyl)aminomethan pH 8,1 (0,08 M): Hòa tan 294 mg *calci clorid (TT)* trong 40 ml *dung dịch tris(hydroxymethyl)aminomethan 0,20 M*, điều chỉnh pH đến 8,1 bằng *dung dịch acid hydrocloric 1 N (TT)* và pha loãng thành 100 ml với *nước*.
Dung dịch cơ chất: Cân 98,5 mg *tosylarginin methyl ester hydroclorid (TT)*, cho vào bình định mức dung tích 25 ml. Thêm 5 ml *dung dịch đệm tris(hydroxymethyl)aminomethan pH 8,1* và lắc cho đến khi hòa tan cơ chất. Thêm 0,25 ml *dung dịch đỏ methyl - xanh methylen* (pha ở phần Định tính) và thêm *nước* vừa đủ đến vạch.
Cách tiến hành:
Dùng micro pipet lấy 50 µl dung dịch thử và dung dịch đối chiếu cho vào hai khay sứ trắng riêng biệt, thêm 0,2 ml dung dịch cơ chất vào mỗi dung dịch. Trong vòng 3 phút, khay sứ chứa dung dịch thử không được có màu đỏ tía tạo thành, khay sứ chứa dung dịch đối chiếu cho màu đỏ tía.

Định lượng
Dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (0,067 M): Hòa tan 4,54 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong *nước* và pha loãng vừa đủ 500 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Hòa tan 4,73 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong *nước* và pha loãng vừa đủ 500 ml với cùng dung môi (dung dịch B). Trộn 38,9 ml dung dịch A với 61,1 ml dung dịch B. Điều chỉnh tới pH 7,0 bằng cách thêm từng giọt dung dịch B nếu cần.
Dung dịch cơ chất: Hòa tan 23,7 mg *acetyltyrosin ethyl ester (TT)* (loại thích hợp để dùng định lượng chymotrypsin) trong khoảng 50 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 bằng cách làm ấm. Để nguội, thêm dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ 100 ml.
Lưu ý: Có thể bảo quản đông lạnh dung dịch cơ chất và được sử dụng sau khi rã đông, nhưng phải làm đông lạnh ngay sau khi pha.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm thích hợp (*W*) và hòa tan trong *dung dịch acid hydrocloric*

0,0012 M để thu được dung dịch có nồng độ từ 12 - 16 đơn vị chymotrypsin trong 1 ml. Dùng dung dịch có nồng độ thấp hơn hoặc cao hơn nếu cần sao cho trong quá trình định lượng sự thay đổi độ hấp thụ trong khoảng từ 0,008 đến 0,012 trong mỗi 30 s.

Cách tiến hành:

Định lượng bằng máy quang phổ tử ngoại thích hợp, có hệ thống điều nhiệt để duy trì nhiệt độ buồng chứa cốc đo ở 25 ± 0,1 °C. Xác định nhiệt độ trong cốc đo trước và sau khi đo độ hấp thụ để đảm bảo nhiệt độ không thay đổi quá 0,5 °C.

Hút chính xác 0,2 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,0012 M* và 3,0 ml dung dịch cơ chất vào cốc đo dày 1 cm. Đặt cốc đo vào máy quang phổ tử ngoại và điều chỉnh thiết bị để có độ hấp thụ là 0,200 ở 237 nm.

Hút chính xác 0,2 ml dung dịch thử cho vào cốc đo dày 1 cm, thêm 3,0 ml dung dịch cơ chất, trộn đều. Đặt cốc đo vào máy quang phổ tử ngoại và đo ngay độ hấp thụ.

Đo độ hấp thụ sau mỗi 30 s trong ít nhất 5 min. Lặp lại thí nghiệm cùng độ pha loãng ít nhất một lần. Giá trị tuyệt đối của độ hấp thụ không quan trọng bằng tốc độ suy giảm hằng định của độ hấp thụ. Nếu tốc độ suy giảm của độ hấp thụ không duy trì được hằng định trong khoảng thời gian ít nhất là 3 min, phải làm lại thí nghiệm, nếu cần sử dụng dung dịch thử có nồng độ thích hợp.

Vẽ đường biểu diễn độ hấp thụ theo thời gian, lấy giá trị độ hấp thụ làm tung độ và thời gian làm hoành độ. Chọn đoạn tuyến tính trong vòng 3 min để xác định hoạt lực của mẫu thử.

Một đơn vị chymotrypsin là hoạt tính làm thay đổi độ hấp thụ là 0,0075 trong mỗi phút với các điều kiện quy định của phương pháp định lượng này.

Tính hoạt lực (đơn vị) chymotrypsin có trong mỗi mg chế phẩm theo công thức:

$$\frac{(A_1 - A_2) \times D}{T \times 0{,}0075 \times W \times 0{,}2}$$

Trong đó:

A_1 là độ hấp thụ ở thời điểm đầu trong khoảng biến thiên độ hấp thụ tuyến tính;

A_2 là độ hấp thụ ở thời điểm cuối trong khoảng biến thiên độ hấp thụ tuyến tính;

T là khoảng thời gian giữa lần đọc đầu và lần đọc cuối (min);

D là độ pha loãng của dung dịch thử;

W là khối lượng mẫu thử (mg).

Giới hạn nhiễm khuẩn

Không được có *Pseudomonas aeruginosa*, các chủng *Salmonella* và *Staphylococcus aureus* (Phụ lục 13.6).

Bảo quản

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

Loại thuốc

Enzym thủy phân protein.

VIÊN NÉN CHYMOTRYPSIN

Tabellae Chymotrypsini

Là viên nén chứa chymotrypsin.

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

Hoạt lực chymotrypsin, từ 90,0 % đến 120,0 % so với hoạt lực ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 4,2 mg chymotrypsin, hòa tan trong 4 ml *nước* đun sôi để nguội, lọc. Lấy 0,05 ml dịch lọc cho vào khay sứ trắng, thêm 0,2 ml *dung dịch cơ chất*. Màu đỏ tía xuất hiện trong vòng 3 min.

Dung dịch cơ chất: Cân chính xác 237,0 mg *acetyltyrosin ethyl ester (TT)* cho vào bình định mức 100 ml, thêm 2 ml *ethanol (TT)*, lắc đến khi tan. Thêm 20 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (chuẩn bị trong phần định lượng), thêm 1 ml *dung dịch đỏ methyl - xanh methylen* rồi pha loãng với *nước* vừa đủ.

Dung dịch đỏ methyl - xanh methylen: Trộn đồng thể tích *dung dịch đỏ methyl 0,1 % trong ethanol 96%* và *dung dịch xanh methylen 0,05 % trong ethanol 96%.*

B. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 30 mg chymotrysin hòa tan trong *dung dịch acid hydrocloric 0,001 M,* pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi, lọc. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được trong khoảng bước sóng từ 220 đến 320 nm phải có cực đại ở bước sóng 281 nm và cực tiểu ở 250 nm.

Định lượng

Dung dịch đệm phosphat pH 7,0: Hòa tan 4,54 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 500 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Hòa tan 4,73 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 500 ml với cùng dung môi (dung dịch B). Trộn 38,9 ml dung dịch A với 61,1 ml dung dịch B. Điều chỉnh tới pH 7,0 bằng cách thêm từng giọt dung dịch B nếu cần.

Dung dịch cơ chất: Hòa tan 23,7 mg *acetyltyrosin ethyl ester (TT)* (loại thích hợp để dùng định lượng chymotrypsin) trong khoảng 50 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 bằng cách làm ấm. Để nguội, thêm dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ 100,0 ml. Lưu ý: Có thể bảo quản đông lạnh dung dịch cơ chất và được sử dụng sau khi rã đông, nhưng phải làm đông lạnh ngay sau khi pha.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên thích hợp và hòa tan trong *dung dịch acid hydrocloric 0,0012 M* để thu được dung dịch có nồng độ từ 12 đến 16 đơn vị chymotrypsin USP trong 1 ml. Dùng dung dịch có nồng độ thấp hơn hoặc cao hơn (nếu cần) để trong quá trình định lượng sự thay đổi độ hấp thụ trong khoảng từ 0,008 đến 0,012 trong mỗi 30 s.

Cách tiến hành

Lưu ý: Xác định sự thích hợp của cơ chất và kiểm tra sự điều chỉnh máy quang phổ tử ngoại bằng cách tiến hành sử dụng chymotrypsin chuẩn thay thế mẫu thử.

Định lượng bằng máy quang phổ tử ngoại thích hợp, có hệ thống điều nhiệt để duy trì nhiệt độ buồng chứa cốc đo ở 25 °C ± 0,1 °C. Xác định nhiệt độ trong cốc đo trước và sau khi đo độ hấp thụ để đảm bảo nhiệt độ không thay đổi quá 0,5 °C.

Hút chính xác 0,2 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,0012 M* và 3,0 ml *dung dịch cơ chất* vào cốc đo dày 1 cm. Đặt cốc đo vào máy quang phổ tử ngoại và điều chỉnh thiết bị để có độ hấp thụ là 0,200 ở 237 nm.

Hút chính xác 0,2 ml dung dịch thử cho vào cốc đo dày 1 cm, thêm chính xác 3,0 ml *dung dịch cơ chất*. Đặt cốc đo vào máy quang phổ tử ngoại (Chú ý: Thực hiện thêm mẫu vào cốc đo đúng theo thứ tự này, và bắt đầu ghi thời gian phản ứng ngay sau khi thêm dung dịch cơ chất).

Đo độ hấp thụ sau mỗi 30 s trong ít nhất 5 min. Lặp lại thí nghiệm cùng độ pha loãng ít nhất một lần. Giá trị tuyệt đối của độ hấp thụ không quan trọng bằng tốc độ suy giảm hằng định của độ hấp thụ. Nếu tốc độ suy giảm hằng định của độ hấp thụ này không duy trì được trong khoảng thời gian ít nhất là 3 min, phải làm lại thí nghiệm, nếu cần, sử dụng dung dịch thử có nồng độ thích hợp. Khi xác định lại lần thứ hai các dung dịch thử có cùng độ pha loãng phải có tốc độ suy giảm của độ hấp thụ như lần đầu.

Để xác định sự thay đổi độ hấp thụ trung bình trong mỗi phút, chỉ sử dụng các giá trị nằm trên đường biểu diễn sự suy giảm độ hấp thụ theo thời gian, đoạn có tốc độ suy giảm độ hấp thụ hằng định trong 3 min.

Một đơn vị chymotrypsin USP là hoạt tính làm thay đổi độ hấp thụ là 0,0075 trong mỗi phút với các điều kiện quy định của phương pháp định lượng này.

Tính hàm lượng (%) chymotrypsin trong viên so với hàm lượng ghi trên nhãn theo công thức:

$$\frac{(A_1 - A_2)\times D\times M\times 100}{T\times 0{,}0075\times W\times 0{,}2\times L}$$

Trong đó:

A_1 là độ hấp thụ ở thời điểm đầu trong khoảng biến thiên độ hấp thụ tuyến tính;

A_2 là độ hấp thụ ở thời điểm cuối trong khoảng biến thiên độ hấp thụ tuyến tính;

T là khoảng thời gian giữa lần đọc đầu và lần đọc cuối (phút);

D là độ pha loãng của dung dịch thử;

W là khối lượng bột viên mẫu thử (mg);

M là khối lượng trung bình viên (mg).

L là hàm lượng ghi nhãn (đơn vị chymotrypsin USP).

Bảo quản

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

Loại thuốc

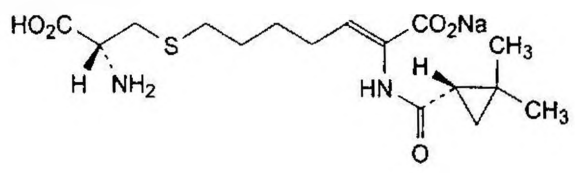
Enzym thủy phân protein.

Hàm lượng thường dùng

4,2 mg, 6,3 mg, 8,4 mg (tương đương với 4200, 6300, 8400 đơn vị chymotrypsin USP).

CILASTATIN NATRI

Cilastatinum natricum



$C_{16}H_{25}N_2NaO_5S$ P.t.l: 380,4

Cilastatin natri là natri (*Z*)-7-[[(*R*)-2-amino-2-carboxy ethyl] sulphanyl]-2-[[[(1*S*)-2,2-dimethylcyclopropyl]carbonyl] amino]hept-2-enoat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,5 % $C_{16}H_{25}N_2NaO_5S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột vô định hình màu trắng hay hơi vàng, hút ẩm. Rất dễ tan trong nước và methanol, khó tan trong ethanol khan, rất khó tan trong dimethyl sulfoxid, thực tế không tan trong aceton và methylen clorid.

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 cilastatin natri chuẩn.

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

C. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

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 100 ml với cùng dung môi.

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

pH

Từ 6,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để thử.

Góc quay cực riêng

Từ +41,5° đến +44,5°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 1 thể tích *acid hydrocloric (TT)* và 120 thể tích *methanol (TT)*, sau đó 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 A: Acetonitril - dung dịch acid phosphoric 0,1 % (tt/tt) trong nước (30 : 70).

Pha động B: Dung dịch acid phosphoric 0,1 % (tt/tt) trong nước.

Pha động được sử dụng theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 30	15 → 100	85 → 0
30 - 46	100	0
46 - 56	100 → 15	0 → 85

Dung dịch thử: Hòa tan 32,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với *nước*. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với *nước*. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 16 mg chế phẩm trong *dung dịch hydrogen peroxyd loãng (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Để yên trong 30 min. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml với *nước*.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 32 mg *mesityl oxyd (TT)* (tạp chất D) trong 100 ml *nước*. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 50 ml với *nước*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 50 °C.
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:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký:
Tiêm dung dịch đối chiếu (3): Trên sắc ký đồ sẽ có 3 pic chính trong đó 2 pic được rửa giải ra đầu tiên (tạp chất A) có thể không tách ra hoàn toàn.
Hệ số phân bố khối lượng: Ít nhất là 10 cho pic tương ứng với cilastatin (pic thứ 3) trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3).
Tiêm dung dịch đối chiếu (1): Tỷ số tín hiệu trên nhiễu phải ít nhất là 5,0 đối với pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1).
Tiêm dung dịch đối chiếu (2), dung dịch đối chiếu (4) và dung dịch thử.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).
Tổng diện tích các pic phụ không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).
Bỏ qua các pic có diện tích pic nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %) và pic tương ứng với pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4).
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid (*Z*)-7-[(*RS*)-[(*R*)-2-amino-2-carboxy-ethyl] sulfinyl]-2-[[[(1*S*)-2,2-dimethylcyclopropyl] carbonyl]-amino} hept-2-enoic,
Tạp chất B: Acid (*Z*)-7-[[(*R*)-2-[[(1*RS*)-1-methyl-3-oxobutyl] amino]2-carboxyethyl]sulfanyl]-2-[[[(1*S*)-2,2-dimethyl-cyclopropyl]carbonyl]amino]hept-2-enoic,
Tạp chất C: Acid (*Z*)-7-[[(*R*)-2-[(1,1-dimethyl-3-oxobutyl)amino]2-carboxyethyl]sulfanyl]-2-[[[(1S)-2,2-dimethyl-cyclopropyl] carbonyl]amino]hept-2-enoic,
Tạp chất D: 4-methylpent-3-en-2-on (mesityl oxyd).

Tạp chất D, aceton và methanol

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 0,5 ml *propanol (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong *nước*, thêm 2,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 2,0 ml *aceton (TT)*, 0,5 ml *methanol (TT)* và 0,5 ml *mesityl oxyd (TT)* (tạp chất D) trong *nước (TT)* và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi. Lấy 2,0 ml dung dịch thu được, thêm 2,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml với *nước*. Dung dịch này có chứa 316 µg aceton, 79 µg methanol và 86 µg tạp chất D trong 1 ml.
Điều kiện sắc ký:
Cột sắc ký: Silica nung chảy (30 m × 0,53 mm) được phủ pha tĩnh *macrogol 20 000* (lớp phim dày 1,0 µm).
Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí.*
Tốc độ dòng: 9 ml/min.
Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 2,5	50
	2,5 - 5	50 → 70
	5 - 5,5	70
Buồng tiêm mẫu		160
Detector		220

Detector ion hóa ngọn lửa.
Thể tích tiêm: 1 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.
Tính hàm lượng % của aceton, methanol và tạp chất D theo công thức:

$$\left(\frac{C}{W}\right)\times\left(\frac{R_u}{R_s}\right)$$

Trong đó:
C là nồng độ của dung môi hữu cơ có trong dung dịch đối chiếu (µg/ml).
W là lượng cilastatin natri (mg) có trong dung dịch thử.
R_u là tỷ lệ diện tích pic dung môi hữu cơ tương ứng và diện tích pic propanol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử.
R_s là tỷ lệ diện tích pic dung môi hữu cơ tương ứng và diện

tích pic propanol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.
Giới hạn:
Aceton: Không được quá 1,0 % (kl/kl);
Methanol: Không được quá 0,5 % (kl/kl);
Tạp chất D: Không được quá 0,4 % (kl/kl).

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 3. Dùng 2,0 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,50 g chế phẩm.

Nội độc tố 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 độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

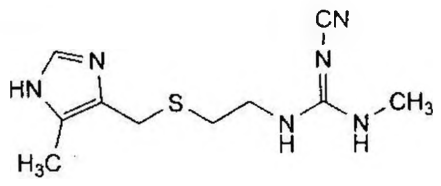
Định lượng
Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 30 ml *methanol (TT)*, thêm 5 ml *nước*. Thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* đến khoảng pH 3,0.
Tiến hành định lượng theo phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Quá trình chuẩn độ trải qua ba bước nhảy điện thế. Chuẩn độ đến điểm tương đương thứ ba.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 19,02 mg của $C_{16}H_{25}N_2NaO_5S$.

Bảo quản
Đựng trong đồ bao gói kín, ở nhiệt độ không vượt quá 8 °C. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì phải bảo quản trong bao bì kín, vô khuẩn.

Loại thuốc
Chất ức chế men dehydropeptidase-I, ức chế sự chuyển hóa imipenem ở thận.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

CIMETIDIN
Cimetidinum



$C_{10}H_{16}N_6S$ P.t.l: 252,3

Cimetidin là 2-cyano-1-methyl-3-[2-[[(5-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)-methyl]sulfanyl]ethyl]guanidin, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{10}H_{16}N_6S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng. Đa hình. Tan trong ethanol 96 %, khó tan trong nước và thực tế không tan trong methylen clorid. Tan trong các acid vô cơ loãng.

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 cimetidin chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm có sự khác nhau so với phổ của cimetidin chuẩn thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chuẩn trong *2-propanol (TT)*, bốc hơi đến khô và ghi lại phổ.
B. Điểm chảy (Phụ lục 6.7) từ 139 °C đến 144 °C. Nếu cần thiết, hòa tan chế phẩm trong *2-propanol (TT)*, bốc hơi đến khô và xác định lại điểm chảy.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Amoniac - methanol - ethyl acetat* (15 : 20 : 65).
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: Hòa tan 10 mg cimetidin chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 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 3/4 bản mỏng. Làm khô bản mỏng dưới luồng không khí lạnh và đặt bản mỏng trong bình chứa iod đến khi vết tương phản tối đa và đem 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 về vị trí và kích thước

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 3,0 g chế phẩm trong 12 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và pha loãng thành 20 ml bằng *nước*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu V_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Trộn 0,4 thể tích *dietylamin (TT)* với 780 thể tích *dung dịch natri hexanesulfonat 0,11 % (TT)*, điều chỉnh đến pH 2,8 bằng *acid phosphoric (TT)* sau đó thêm 250 thể tích *methanol* (TT_2).
Pha động B: *Methanol* (TT_2).
Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong pha động A 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 100,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động A.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan cimetidin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất B, C, D, E, G và H) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml pha động A.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 4 mg cimetidin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất F) trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 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: 1,1 ml/min.
Thể tích tiêm: 50 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 - 60	100	0
60 - 65	100 → 90	0 → 10
65 - 120	90	10

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cimetidin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất B, C, D, E, G và H. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cimetidin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất F.
Thời gian lưu tương đối so với cimetidin (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất G khoảng 0,2; tạp chất E khoảng 0,4; tạp chất D khoảng 1,5; tạp chất C khoảng 1,6; tạp chất B khoảng 2,0; tạp chất H khoảng 2,3; tạp chất F khoảng 4,6.
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 D với pic của tạp chất C ít nhất là 1,5.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất C là 2,5; tạp chất D là 3,3; tạp chất E là 0,7; tạp chất G là 0,6.
Tạp chất B, C, D, E, F, G, H: 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 %).
Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất 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 không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).
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: Methyl 3-cyano-1-[2-[[(5-methyl-1*H*-imidazol-4-yl) methyl]sulfanyl]ethyl]carbamimidothioat.
Tạp chất B: Methyl 3-cyano-1-[2-[[(5-methyl-1*H*-imidazol-4-yl) methyl]sulfanyl]ethyl]carbamimidat.
Tạp chất C: 1-[(Methylamino)[[2-[[(5-methyl-1*H*-imidazol-4-yl) methyl]sulfanyl]ethyl]amino]methyliden]ure.
Tạp chất D: 1-Methyl-3-[2-[[(5-methyl-1*H*-imidazol-4-yl) methyl]sulfanyl]ethyl]guanidin.
Tạp chất E: 2-Cyano-1-methyl-3[2-[[(5-methyl-1*H*-imidazol-4-yl) methyl]sulfinyl]ethyl]guanidin.
Tạp chất F: 2-Cyano-1,3-bis[2-[[(5-methyl-1*H*-imidazol-4-yl) methyl]sulfanyl]ethyl]guanidin.
Tạp chất G: 2-Cyano-1,3-dimethylguanidin.
Tạp chất H: 1,1'-(Disulfanediyldiethylene)bis(2-cyano-3-methyl-guanidin).
Tạp chất I: (5-Ethyl-1*H*-imidazol-4-yl)methanol.
Tạp chất J: 2-[[(5-Methyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]sulfanyl] ethanamin.

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 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; 105 °C).

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

Định lượng
Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 60 ml *acid acetic khan (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 25,23 mg $C_{10}H_{16}N_6S$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Đối kháng thụ thể H_2 histamin.

Chế phẩm
Viên nén, thuốc tiêm, siro, hỗn dịch uống.

VIÊN NÉN CIMETIDIN
Tabellae Cimetidini

Là viên nén hoặc viên bao phim chứa cimetidin.
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 cimetidin, $C_{10}H_{16}N_6S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc một lượng bột viên có chứa khoảng 0,1 g cimetidin với 10 ml *methanol (TT)* trong khoảng 10 min, lọc, bay hơi dịch lọc tới khô. Hòa tan cắn trong 5 ml *cloroform (TT)* và bay hơi tới khô. Sấy khô cắn ở 60 °C trong chân không. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ chuẩn của cimetidin.
B. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải tương đương với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển A: Amoniac - methanol - ethyl acetat (15 : 20 : 65).
Dung môi khai triển B: Amoniac - methanol - ethyl acetat (8 : 8 : 84).
Dung dịch thử (1): Lấy một lượng bột viên tương ứng 1 g cimetidin thêm 20 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm 2 min, tiếp tục lắc 3 min và lọc.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử (1) thành 10 thể tích bằng *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử (2) thành 20 thể tích bằng *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử (1) thành 100 thể tích bằng *methanol (TT)* và pha loãng 20 thể tích dung dịch thu được thành 100 thể tích bằng *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 5 thể tích dung dịch đối chiếu (2) thành 10 thể tích bằng *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (4): Dung dịch cimetidin chuẩn 0,5 % trong *methanol (TT)*.
Cách tiến hành:
A. Chấm riêng biệt lên bản mỏng 4 µl mỗi dung dịch trên. Để yên bản mỏng 15 min trong bình bão hòa hơi của dung môi khai triển A, sau đó triển khai sắc ký với hệ dung môi này. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Đặt bản mỏng vào bình có hơi iod cho tới khi xuất hiện vết và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại (254 nm).
B. Chấm riêng biệt lên bản mỏng 4 µl mỗi dung dịch trên, triển khai sắc ký với dung môi khai triển B. Lấy bản mỏng ra để khô tự nhiên. Sau đó đặt bản mỏng vào bình có hơi iod và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại 254 nm.
Đối với cả 2 cách: Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %) và không có quá hai vết như vậy đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 % cho mỗi vết). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho các vết nhìn thấy rõ.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
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: 15 min đối với viên nén và 45 min đối với viên bao.
Tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan và lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ khoảng 5 µg đến 10 µg trong 1 ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng 218 nm với mẫu trắng là *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.
Tính hàm lượng cimetidin, $C_{10}H_{16}N_6S$, đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm), lấy 774 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng (cực đại) 218 nm.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng cimetidin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong thời gian quy định.

Định lượng
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng 100 mg cimetidin vào bình định mức 500 ml, thêm 300 ml *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)*, lắc 20 min, thêm *dung dịch acid sulfuric 0,05 M* đến định mức, lọc. Pha loãng 5 ml dịch lọc trên thành 100 ml với *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)*, lắc đều. Pha dung dịch cimetidin chuẩn 0,001 % trong *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở hai bước sóng cực đại 218 nm và 260 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)*.
Tính hàm lượng cimetidin, $C_{10}H_{16}N_6S$, dựa theo tỷ số của hiệu số độ hấp thụ ở 2 bước sóng cực đại của dung dịch thử so với dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{16}N_6S$ của cimetidin chuẩn.

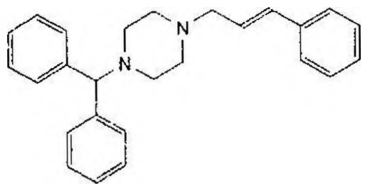
Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Đối kháng thụ thể histamin H_2.

Hàm lượng thường dùng
200 mg, 300 mg, 400 mg và 800 mg.

CINARIZIN

Cinnarizinum



$C_{26}H_{28}N_2$ P.t.l: 368,5

Cinarizin là (*E*)-1-(diphenylmethyl)-4-(3-phenylprop-2-enyl) piperazin, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{26}H_{28}N_2$, 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, tan trong aceton, khó tan trong ethanol 96 % và methanol.

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 cinarizin chuẩn.

B. Điểm nóng chảy (Phụ lục 6.7): từ 118 °C đến 122 °C.

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

Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel F_{254}.

Dung môi triển khai: Dung dịch natri clorid 1 M - methanol - aceton (20 : 30 : 50).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg cinarizin chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi .

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg cinarizin chuẩn và 10 mg flunarizin hydroclorid chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch chuẩn và thử. Triển khai sắc ký trong bình không bão hòa dung môi cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng để khô tự nhiên, quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vị trí và kích thước của vết thu được từ dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) có 2 vết tách rõ ràng.

D. Hòa tan 0,2 g *acid citric khan (TT)* trong 10 ml *anhydrid acetic (TT)* bằng cách đun trong cách thủy ở 80 °C và tiếp tục để thêm 10 min. Thêm khoảng 20 mg chế phẩm, màu đỏ tía sẽ xuất hiện.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 20 ml *methylen clorid (TT)*. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VN_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 0,5 g chế phẩm thêm 15 ml *nước*, đun sôi trong 2 min. Làm lạnh và lọc. Pha loãng dịch lọc thành 20 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)* thu được dung dịch S. Lấy 10 ml dung dịch S thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* và 0,25 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (CĐ)*, dung dịch có màu hồng. Lấy 10 ml dung dịch S thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* và 0,25 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*, dung dịch có màu đỏ.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch amoni acetat 1 % (TT).

Pha động B: Dung dịch acid acetic 0,2 % trong acetonitril (tt/tt).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *methanol (TT)*. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng *methanol (TT)*.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 12,5 mg cinarizin chuẩn và 15,0 mg flunarizin hydroclorid chuẩn trong 100,0 ml *methanol (TT)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng *methanol (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,0 mm) nhồi pha tĩnh *base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3 µm).

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại ở 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 - 20	75 → 10	25 → 90	Gradient tuyến tính
20 - 25	10	90	Đẳng dòng
25 - 30	75	25	Chuyển dung môi về thành phần ban đầu
30 - 0	75	25	Bắt đầu lại chương trình gradient

(Cân bằng cột ít nhất 30 min với tỷ lệ dung môi 75 A : 25 B).

Điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic chính khi tiêm dung dịch đối chiếu ít nhất khoảng 50 % của thang đo. Nếu cần, có thể điều chỉnh nồng độ dung dịch acid acetic trong pha động B để thu được đường nền phẳng.

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu của cinarizin khoảng 11 min, thời gian lưu của flunarizin khoảng 11,5 min. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa các pic của cinarizin và flunarizin ít nhất là 5. Nếu cần, có thể điều chỉnh chương trình thời gian rửa giải gradient.

Tiến hành sắc ký với mẫu trắng là *methanol (TT)*, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Bất cứ diện tích pic phụ nào, trừ pic chính, không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,25 %).
Tổng diện tích tất cả các pic phụ của dung dịch thử, trừ pic chính, không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,5 %).
Bỏ qua các pic của mẫu trắng và bất kỳ pic nào có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 15 thể tích *nước* và 85 thể tích *aceton (TT)*. Thêm *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* đến khi tan hoàn toàn, pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp *nước - aceton* trên.
Lấy 12 ml dung dịch thu được thử theo phương pháp 2. Dùng 10 ml dung dịch chì mẫu 1 phần triệu thu được bằng cách pha loãng *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT)* với hỗn hợp dung môi trên để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; áp suất giảm; 60 °C; 4 h).

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

Định lượng
Phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6).
Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 50 ml hỗn hợp gồm 1 thể tích *acid acetic khan (TT)* và 7 thể tích *ethyl methyl keton (TT)*. Chuẩn độ với *dung dịch acid percloric 0,1 N (CD)*, dùng 0,2 ml *dung dịch naphtholbenzein (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương ứng với 18,43 mg $C_{26}H_{28}N_2$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng histamin (H_1).

VIÊN NÉN CINARIZIN
Tabellae Cinnarizini

Là viên nén có chứa cinarizin.
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 cinarizin, $C_{26}H_{28}N_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,25 g cinarizin trong 25 ml *ethanol (TT)*, đun nóng nhẹ để hòa tan. Lọc, làm bay hơi dịch lọc tới cắn, lấy cắn làm các phản ứng sau đây:
A. Lấy khoảng 20 mg cắn thêm 5 ml *ethanol (TT)*, đun nóng để hòa tan. Thêm 2 giọt *dung dịch kali hydroxyd 6,5 %*. Trộn kỹ. Thêm 2 đến 3 giọt *dung dịch kali permanganat 0,02 M*, màu tím lập tức bị biến mất.
B. Lấy khoảng 10 mg cắn, thêm vài giọt *dung dịch formaldehyd 2 %* trong *acid sulfuric (TT)*, xuất hiện màu đỏ.
C. Lấy khoảng 50 mg cắn cho vào một ống nghiệm. Đậy lên miệng ống nghiệm một miếng giấy lọc đã được thấm ướt trước với *dung dịch acid tricloracetic 2 %*, sau đó thêm 1 giọt *dung dịch p-dimethylaminobenzaldehyd 5 % trong acid hydrocloric* lên trên miếng giấy lọc đó. Đốt nóng ống nghiệm đến khi thu được một khối màu đen. Khói bay lên nhuộm giấy lọc thành màu tím.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4).
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 1000 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 100 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 5 ml dịch lọc thành 20 ml với môi trường hòa tan. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 253 nm. Mẫu trắng là môi trường hòa tan.
Tính hàm lượng cinarizin, $C_{26}H_{28}N_2$, được hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 575 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cinnarizin ở bước sóng 253 nm.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng cinarizin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

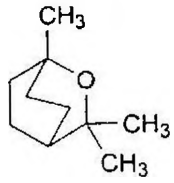
Định lượng
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg cinarizin cho vào bình định mức 200 ml, thêm 150 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Lắc kỹ để hòa tan. Thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc cho vào bình định mức 100 ml, pha loãng với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, trộn đều.
Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 253 nm, mẫu trắng là *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tính hàm lượng của cinarizin, $C_{26}H_{28}N_2$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 575 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cinarizin ở bước sóng 253 nm.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng histamin (H_1).

Hàm lượng thường dùng
15 mg, 25 mg.

CINEOL
Cineolum
Eucalyptol



$C_{10}H_{18}O$ P.t.l: 154,3

Cineol là 1,3.3-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octan.

Tính chất

Chất lỏng trong, không màu, có mùi đặc trưng. Thực tế không tan trong nước, trộn lẫn được với ethanol 96 % và dicloromethan.

Định tính

A. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Chỉ số khúc xạ.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - toluen (1 : 9).

Dung dịch thử: Lấy 1 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), thêm *ethanol 96 % (TT)* vừa đủ 25 ml.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 80 mg cineol chuẩn trong *ethanol 96 % (TT)* và thêm *ethanol 96 % (TT)* vừa đủ 10 ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Phun *dung dịch anisaldehyd (TT)*. Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 5 min. Dung dịch thử phải cho vết chính có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với vết chính của dung dịch đối chiếu.

C. Lấy 0,1 ml chế phẩm, thêm 4 ml *acid sulfuric đậm đặc (TT)* sẽ có màu đỏ cam. Thêm 0,2 ml *dung dịch formaldehyd (TT)*, màu chuyển sang nâu sẫm.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,00 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và thêm *ethanol 96 % (TT)* vừa đủ 10,0 ml.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Góc quay cực

-0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Chỉ số khúc xạ

1,456 đến 1,460 (Phụ lục 6.1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 1,0 g *camphor (TT)* trong *heptan (TT)* và pha loãng thành 200 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *heptan (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *heptan (TT)*, thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 25,0 ml bằng *heptan (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (1): Lấy 2,0 ml dung dịch thử (1), thêm vào 20,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 100,0 ml bằng *heptan (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50 mg *1,4-cineol (TT)* và 50 mg chế phẩm trong *heptan (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột mao quản (50 m × 0,25 mm), pha tĩnh *macrogol 20 000* (phim dày 0,25 µm).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký*.

Tốc độ dòng: 45 cm/s.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 70.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ cột: Duy trì ở 50 °C trong 10 min, nâng nhiệt độ với tốc độ 2 °C/min lên đến 100 °C, sau đó nâng tiếp nhiệt độ với tốc độ 10 °C/min lên đến 200 °C và duy trì trong 10 min.

Nhiệt độ buồng tiêm: 220 °C.

Nhiệt độ detector: 250 °C.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với lần lượt các dung dịch trên.

Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic của 1,4-cineol và pic của cineol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) ít nhất là 10.

Tính tỷ lệ R giữa diện tích của pic cineol và diện tích của pic tương ứng với chất chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn: Trên sắc đồ của dung dịch thử (2), tính tỷ lệ giữa tổng diện tích của tất cả các pic, trừ pic chính và pic của chất chuẩn nội, và diện tích của pic tương ứng với chất chuẩn nội. Tỷ lệ này không được lớn hơn R (2 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,025 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Cắn sau khi bay hơi

Không được quá 0,1 %.

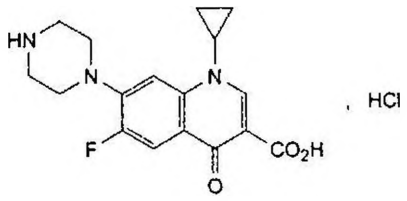
Cân 2,0 g chế phẩm, thêm 5 ml *nước*. Bốc hơi trên cách thủy tới khô và sấy cắn ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Lượng cắn còn lại không được quá 2 mg.

Bảo quản

Trong lọ kín, tránh ánh sáng.

CIPROFLOXACIN HYDROCLORID

Ciprofloxacini hydrochloridum



$C_{17}H_{18}FN_3O_3.HCl$ P.t.l: 367,8

Ciprofloxacin hydroclorid là acid 1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic hydroclorid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{17}H_{18}FN_3O_3.HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng nhạt, hút ẩm nhẹ. Tan trong nước, khó tan trong methanol, rất khó tan trong ethanol, thực tế không tan trong aceton, ethyl acetat và methylen clorid.

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 ciprofloxacin hydroclorid chuẩn.

B. Chế phẩm cho phản ứng định tính (B) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 20 ml với *nước không có carbon dioxyd (TT)*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu VL_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S phải từ 3,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Acid fluoroquinolonic

Không được quá 0,2 %.

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi khai triển: Acetonitril - amoniac - methanol - methylen clorid (10 : 20 : 40 : 40).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg acid fluoroquinolonic chuẩn trong hỗn hợp gồm 0,1 ml *amoniac (TT)* và 90 ml *nước*, thêm *nước* vừa đủ 100 ml. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *nước*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch. Trong một bình sắc ký khác, đặt ở đáy bình một chiếc cốc miệng rộng, trong cốc có chứa 50 ml *amoniac (TT)*. Đặt bản mỏng vào bình, đậy kín bình và để bản mỏng tiếp xúc với hơi amoniac trong 15 min. Nhấc bản mỏng ra và triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí, kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ dung dịch thử, vết tương ứng với acid fluoroquinolonic không được đậm màu hơn vết chính thu được từ dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp gồm 13 thể tích *acetonitril (TT)* và 87 thể tích *dung dịch acid phosphoric 0,245 %* đã được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *triethylamin (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg ciprofloxacin hydroclorid dùng để định tính pic trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 278 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp hai lần thời gian lưu của ciprofloxacin.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và thông số thời gian lưu tương đối so với ciprofloxacin để xác định các pic tạp chất.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1), thời gian lưu tương đối so với ciprofloxacin (thời gian lưu khoảng 9 min) là: Tạp chất E khoảng 0,4; tạp chất F khoảng 0,5; tạp chất B khoảng 0,6; tạp chất C khoảng 0,7 và tạp chất D khoảng 1,2.

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

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng các tạp chất, nhân diện tích pic đáp ứng của các tạp chất với hệ số sau: Tạp chất B bằng 0,7; tạp chất C bằng 0,6; tạp chất D bằng 1,4; tạp chất E bằng 6,7.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Các pic tương ứng với các tạp chất B, C, D và E không được có diện tích (đã hiệu chỉnh) lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Bất kỳ tạp chất nào khác không được có diện tích pic lớn hơn một nửa diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

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

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 7-cloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (acid fluoroquinolonic).

Tạp chất B: Acid 1-cyclopropyl-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (hợp chất desfluoro).

Tạp chất C: Acid 7-[(2-aminoethyl)amino]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (hợp chất ethylendiamin).

Tạp chất D: Acid 7-cloro-1-cyclopropyl-4-oxo-6-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất E: 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(piperazin-1-yl)quinolin-4(1*H*)-on.

Tạp chất F: Acid 1-cyclopropyl-6-hydroxy-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Kim loại nặng

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

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 30 ml với cùng dung môi, lọc. Lấy dịch lọc thử theo phương pháp 5. Dùng 5 ml *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 6,7 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm trong chén platin.

Định lượng

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

Thể tích tiêm: 10 µl.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 25,0 mg ciprofloxacin hydroclorid chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Tính hàm lượng $C_{17}H_{17}FN_3O_3$.HCl dựa vào diện tích pic ciprofloxacin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.HCl trong ciprofloxacin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm quinolon.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc nhỏ mắt.

THUỐC NHỎ MẮT CIPROFLOXACIN

Collyrium Ciprofloxacini

Thuốc nhỏ mắt ciprofloxacin là dung dịch vô khuẩn của ciprofloxacin hydroclorid trong nước, có thể có thêm các tá dược thích hợp.

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 ciprofloxacin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi khai triển: Methanol - dicloromethan - amoniac - acetonitril (40 : 40 : 20 : 10).

Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm thử trong *nước* để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 3 mg ciprofloxacin hydroclorid/ml.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch ciprofloxacin hydroclorid chuẩn trong *nước* có nồng độ 3 mg/ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 3 µl mỗi dung dịch trên. Đặt bản mỏng trong bình chứa *amoniac (TT)* trong 15 min. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều cao của bản sắc ký. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm và 365 nm. 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 thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic ciprofloxacin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

4,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch acid phosphoric 0,025 M được điều chỉnh tới pH 3 bằng triethylamin - acetonitril (87 : 13).

Dung dịch thử: Pha loãng chính xác một thể tích dung dịch chế phẩm tương đương với 6 mg ciprofloxacin tới vừa đủ 50,0 ml bằng pha động. Lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng ciprofloxacin hydroclorid chuẩn hòa tan trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,14 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh C (10 µm), nhiệt độ cột: 30 °C ± 1 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Thể tích tiêm: 20 µl.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ciprofloxacin 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 của ciprofloxacin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử, và hàm lượng $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ trong ciprofloxacin hydroclorid chuẩn.
1 mg ciprofloxacin hydroclorid, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.HCl, tương đương 0,9010 mg ciprofloxacin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.

Bảo quản
Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm quinolon.

Hàm lượng thường dùng
Dung dịch 0,3 %.

VIÊN NÉN CIPROFLOXACIN
Tabellae Ciprofloxacini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa ciprofloxacin hydroclorid.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận chung "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ciprofloxacin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, 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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: Methanol - dicloromethan - amoniac đậm đặc - acetonitril (40 : 40 : 20 : 10).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 100 mg ciprofloxacin với 10 ml *nước*, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng ciprofloxacin hydroclorid chuẩn trong *nước* để được dung dịch có nồng độ ciprofloxacin 10 mg/ml.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Trước khi triển khai, để bản mỏng vào một bình có hơi *amoniac (TT)* trong 15 min. Sau đó triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô dung môi ngoài không khí 15 min, quan sát dưới ánh sáng từ ngoại ở bước sóng 254 nm và 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
B. 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 ciprofloxacin 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 cất*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc và pha loãng dịch lọc với *nước* đến nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 276 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng *nước* làm mẫu trắng. Song song đo độ hấp thụ của dung dịch chuẩn ciprofloxacin hydroclorid ($C_{17}H_{18}FN_3O_3$.HCl) trong *nước* có nồng độ tương đương. Tính hàm lượng ciprofloxacin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, được hòa tan dựa theo hàm lượng của ciprofloxacin trong ciprofloxacin hydroclorid chuẩn.
1 mg ciprofloxacin hydroclorid, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.HCl, tương đương 0,9010 mg ciprofloxacin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.
Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) ciprofloxacin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

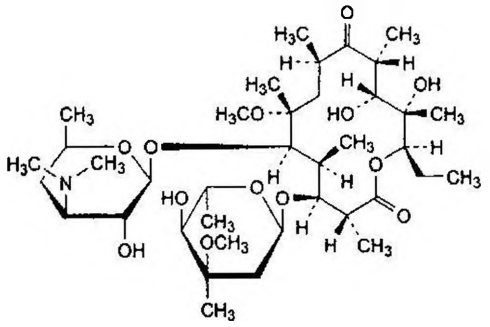
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch acid phosphoric 0,025 M được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng triethylamin - acetonitril (87 : 13).
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 40 mg ciprofloxacin vào bình định mức 200 ml, thêm 150 ml pha động và lắc siêu âm 20 min. Pha loãng bằng pha động đến vạch, lắc đều.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng ciprofloxacin hydroclorid chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ ciprofloxacin khoảng 0,2 mg/ml.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), nhồi pha tĩnh C (5 µm), cột Nucleosil 120-C18 là phù hợp.
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 278 nm.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, hiệu lực của cột xác định trên pic chính có số đĩa lý thuyết không dưới 2500, hệ số đối xứng không lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của 6 lần tiêm nhắc lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 1,5 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng ciprofloxacin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$, 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 của ciprofloxacin trong ciprofloxacin hydroclorid chuẩn.
1 mg ciprofloxacin hydroclorid, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.HCl, tương đương 0,9010 mg ciprofloxacin, $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.

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

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm quinolon.

Hàm lượng thường dùng
250 mg, 500 mg, 750 mg.

CLARITHROMYCIN
Clarithromycinum



$C_{38}H_{69}NO_{13}$ P.t.l: 748,0

Clarithromycin là (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,-14*R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-12,13-dihydroxy-7-methoxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl] oxy] oxacyclotetradecan-2,10-dion (6-*O*-methylerythromycin A), phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{38}H_{69}NO_{13}$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong aceton và methylen clorid, 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 clarithromycin chuẩn.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch S phải trong hoặc không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu số II (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch màu mẫu V_7 (Phụ lục 9.3).

Góc quay cực riêng
Từ -94° đến -102°, 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 A: Dung dịch có chứa *kali dihydrophosphat* 0,476 %, điều chỉnh đến pH 4,4 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng (TT)* hoặc bằng *dung dịch kali hydroxyd 4,5 %*. Lọc qua màng lọc C18.
Pha động B: Acetonitril (TT).
Dung dịch thử: Hòa tan 75,0 mg chế phẩm trong 25 ml *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan khoảng 75,0 mg clarithromycin chuẩn trong 25 ml *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp đồng thể tích của *acetonitril (TT)* và *nước*.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml bằng hỗn hợp đồng thể tích của *acetonitril (TT)* và *nước*.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan khoảng 15,0 mg hỗn hợp các tạp chuẩn của clarithromycin trong 5,0 ml *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch mẫu trắng: Pha loãng 25,0 ml *acetonitril (TT)* thành 50,0 ml bằng *nước*, trộn đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *octadecylsilyl silica gel* (3,5 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 205 nm.
Tốc độ dòng: 1,1 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 - 32	75 → 40	25 → 60
32 - 34	40	60
34 - 36	40 → 75	60 → 25
36 - 42	75	25

Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).
Định tính các tạp chất: Dùng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất G và H.
Thời gian lưu tương đối so với clarithromycin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất I khoảng 0,38; của tạp chất A khoảng 0,42; của tạp chất J khoảng 0,63; tạp chất L khoảng 0,74; tạp chất B khoảng 0,79; tạp chất M khoảng 0,81; tạp chất C khoảng 0,89; của tạp chất D khoảng 0,96; của tạp chất N khoảng 1,15; của tạp chất E khoảng 1,27, tạp chất F khoảng 1,33; tạp chất P khoảng 1,35; tạp chất O khoảng 1,41; tạp chất K khoảng 1,59; tạp chất G khoảng 1,72 và tạp chất H khoảng 1,82.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), hệ số đối xứng không được quá 1,7 đối với pic của clarithromycin. Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (4), tỷ số đỉnh - hõm (H_P/H_V) ít nhất bằng 3,0, trong đó H_P là chiều cao tính từ đường nền của pic tạp

chất D và H_V là chiều cao tính từ đường nền đến điểm thấp nhất của đường cong phân tách giữa pic tạp chất D và pic của clarithromycin.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính toán hàm lượng các tạp chất, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng. Tạp chất G là 0,27; tạp chất H là 0,15.

Từng tạp chất có diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %) và không được có quá 4 pic tạp chất lớn hơn 0,8 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (3) (0,4 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 7 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (3) (3,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %). Bỏ qua các pic rửa giải ra trước tạp chất I và các pic rửa giải ra sau tạp chất H.

Ghi chú:

Tạp chất A: Clarithromycin F.

Tạp chất B: 6-*O*-methyl-15-norerythromycin A.

Tạp chất C: 6-*O*-methylerythromycin A (*E*)-9-oxim.

Tạp chất D: 3''-*N*-demethyl-6-*O*-methylerythromycin A.

Tạp chất E: 6,11-di-*O*-methylerythromycin A.

Tạp chất F: 6,12-di-*O*-methylerythromycin A.

Tạp chất G: (6-*O*-methylerythromycin A (*E*)-9-(*O*-methyloxim).

Tạp chất H: 3''-*N*-demethyl-3'-*N*-formyl-6-*O*-methyl-erythromycin A.

Tạp chất I: 3-*O*-decladinosyl-6-*O*-methylerythromycin A.

Tạp chất J: Erythromycin A (*E*)-9-oxim.

Tạp chất K: (1*S*,2*R*,5*R*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*,11*Z*)-2-ethyl-6-hydroxy-9-methoxy-1,5,7,9,11,13-hexamethyl-8-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-*xylo*-hexopy-ranosyl]-oxy]-3,15-dioxabicyclo[10.2.1]pentadeca-11,13-dien-4-on(3-*O*-decladinosyl-8,9:10,11-dianhydro-6-*O*-methyl-erythromycin A-9,12-hemiketal).

Tạp chất L: 6-*O*-methylerythromycin A (*Z*)-9-oxim.

Tạp chất M: 3''-*N*-demethyl-6-*O*-methylerythromycin A (*E*)-9-oxim.

Tạp chất N: (10*E*)-10,11-didehydro-11-deoxy-6-*O*-methyl-erythromycin A.

Tạp chất O: 6-*O*-methylerythromycin A (*Z*)-9-(*O*-methyloxim).

Tạp chất P: 4',6-di-*O*-methylerythromycin A.

Kim loại nặng

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

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp *nước - dioxan* (15 : 85), pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 2. Dùng *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT)* pha loãng với hỗn hợp *nước - dioxan* (15 : 85) để chuẩn bị mẫu đối chiếu 1 phần triệu.

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 0,5 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 (1).

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{38}H_{69}NO_{13}$ dựa vào diện tích pic đáp ứng của clarithromycin trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch uống.

NANG CLARITHROMYCIN

Capsulae Clarithromycini

Là nang cứng chứa clarithromycin.

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 clarithromycin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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 clarithromycin trên sắc ký đồ của dung dịch clarithromycin chuẩn.

Nước

Không được quá 6,0 %.

Cân chính xác khoảng 0,25 g bột thuốc, sấy trong chân không dưới áp suất 5 mmHg ở 110 °C trong 3 h (Phụ lục 9.6).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch đệm natri acetat 0,1 M.*

Dung dịch đệm natri acetat 0,1 M : Hòa tan 13,61 g *natri acetat trihydrat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng *acid acetic 0,1 M (TT).*

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch chuẩn, và *điều kiện sắc ký* thực hiện như trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy 1 phần môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng một lượng chính xác dịch lọc với pha động để được dung dịch có nồng độ clarithromycin khoảng 125 µg/ml.

Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng clarithromycin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, 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: Hỗn hợp của *methanol (TT)* và *dung dịch kalidihydrophosphat 0,067 M* (65 : 35), điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid phosphoric (TT)*. Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung dịch thử: Cân 20 nang thuốc, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 0,2 g clarithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 35 ml *methanol (TT)*, lắc trong 30 min rồi thêm *methanol (TT)* tới định mức, để lắng. Lấy đúng 3,0 ml dịch ở trên thêm pha động vừa đủ 100,0 ml, trộn đều.
Dung dịch chuẩn: Pha clarithromycin chuẩn trong *methanol (TT)*, lắc, siêu âm nếu cần để có dung dịch gốc có nồng độ clarithromycin chuẩn chính xác khoảng 625 µg/ml. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng pha động, trộn đều.
Dung dịch phân giải: Pha tạp chất E chuẩn của clarithromycin (6,11-di-*O*-methylerythromycin A, $C_{39}H_{71}NO_{13}$) trong *methanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ khoảng 625 µg/ml. Lấy 10,0 ml dung dịch này và 10,0 ml dung dịch chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm pha động vừa đủ đến vạch và trộn đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột duy trì ở khoảng 50 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống ký: Triển khai sắc ký đối với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của clarithromycin khoảng 0,75 và của tạp chất E là 1,0. Độ phân giải giữa hai pic clarithromycin và tạp chất E phải không nhỏ hơn 2,0.
Triển khai sắc ký đối với dung dịch chuẩn, xác định trên pic clarithromycin, số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 750; hệ số đối xứng không nhỏ hơn 0,9 và không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Triển khai sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng clarithromycin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, 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 $C_{38}H_{69}NO_{13}$ trong clarithromycin chuẩn.

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

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm macrolid.

Hàm lượng thường dùng
250 mg, 500 mg.

VIÊN NÉN CLARITHROMYCIN
Tabellae Clarithromycini

Là viên nén bao phim chứa clarithromycin.
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 clarithromycin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
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 clarithromycin trên sắc ký đồ của dung dịch clarithromycin chuẩn.

Nước
Không được quá 6,0 %.
Cân chính xác khoảng 0,25 g bột viên, sấy trong chân không dưới áp suất 5 mmHg ở 110 °C trong 3 h (Phụ lục 9.6).

Độ hoà tan (Phụ lục 11.4)
Môi trường hoà tan: 900 ml *dung dịch đệm natri acetat 0,1 M.*
Dung dịch đệm natri acetat 0,1 M: Hoà tan 13,61 g *natri acetat trihydrat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng *acid acetic 0,1 M (TT).*
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, dung dịch chuẩn và *điều kiện sắc ký* thực hiện như trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng dịch lọc với pha động để thu được dung dịch có nồng độ clarithromycin khoảng 125 µg/ ml.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng clarithromycin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, 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: Hỗn hợp của *methanol (TT)* và *dung dịch kali dihydrophosphat 0,067 M* (65 : 35), điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid phosphoric (TT)*. Điều chỉnh tỷ lệ dung môi nếu cần.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,2 g clarithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 35 ml *methanol (TT)*, lắc trong 30 min rồi thêm *methanol (TT)* vừa đủ, để lắng. Lấy 3,0 ml dịch ở trên thêm pha động vừa đủ 100,0 ml, trộn đều.
Dung dịch chuẩn: Pha chính xác một lượng clarithromycin chuẩn trong *methanol (TT)*, lắc, siêu âm nếu cần để có dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 625 µg/ml. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng pha động, trộn đều.

Dung dịch phân giải: Pha tạp chất E chuẩn của clarithromycin (6,11-di-*O*-methylerythromycin A, $C_{39}H_{71}NO_{13}$) trong *methanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ khoảng 625 µg/ml. Lấy 10,0 ml dung dịch này và 10,0 ml dung dịch chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm pha động đến vạch và trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột duy trì ở khoảng 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 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, thời gian lưu tương đối của clarithromycin khoảng 0,75 và của tạp chất E là 1,0. Độ phân giải giữa pic của clarithrromycin và tạp chất E phải không nhỏ hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, xác định trên pic clarithromycin, số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 750, hệ số đối xứng không nhỏ hơn 0,9 và không lớn hơn 2,0 độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic clarithromycin của 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng clarithromycin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử và hàm lượng $C_{38}H_{69}NO_{13}$ trong clarithromycin chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

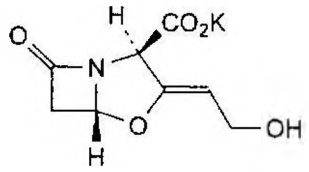
Kháng sinh nhóm macrolid.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg.

CLAVULANAT KALI

Kalii clavulanas



$C_8H_8KNO_5$ P.t.l: 237,3

Clavulanat kali là kali (2*R*,3*Z*,5*R*)-3-(2-hydroxyethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat, dạng muối kali của chế phẩm được tạo thành bằng cách nuôi cấy một số chủng *Streptomyces clavuligerus* hoặc bằng các phương pháp khác, phải chứa từ 96,5 % đến 102,0 % $C_8H_8KNO_5$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong aceton.

Sản xuất

Phương pháp sản xuất, chiết xuất và tinh chế sao cho clavam-2-carboxylat không có hoặc không vượt quá 0,01 %.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của clavulanat kali chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (B) của ion kali (Phụ lục 8.1).

pH

5,5 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Dung dịch S: Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 10 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)* để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +53° đến +63°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Dùng dung dịch S để đo.

Độ hấp thụ

Tối đa là 0,40 ở bước sóng 278 nm (Phụ lục 4.1).

Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *dung dịch đệm phosphat 0,1 M pH 7,0* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ngay lập tức.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch natri dihydrophosphat 0,78 %, đã được điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid phosphoric (TT)* và lọc qua màng lọc 0,5 µm.

Pha động B: Pha động A - methanol (1 : 1).

Chuẩn bị các dung dịch trước khi dùng.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch phân giải: Hòa tan 10 mg clavulanat lithi chuẩn và 10 mg amoxicilin trihydrat chuẩn bằng pha động A và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1 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 → 4	100	0
4 → 15	100 → 50	0 → 50
15 → 18	50	50
18 → 24	50 → 100	50 → 0
24 → 39	100	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic thứ nhất (clavulanat) và pic thứ 2 (amoxicilin) ít nhất là 13.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Bất kỳ một tạp chất nào không được có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).
Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2,0 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Các amin mạch thẳng
Không được quá 0,2 %.
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Phương pháp dưới đây có thể dùng để xác định các amin mạch thẳng sau: 1,1-dimethylethylamin; diethylamin; *N,N,N',N'*-tetramethylethylendiamin; 1,1,3,3-tetramethylbutylamin; *N,N'*-diisopropylethylendiamin; 2,2'-oxydi(*N,N*)-dimethylethylamin.
Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 50 µl *3-methylpentan-2-on* trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử: Cân 1,00 g chế phẩm vào ống ly tâm. Thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội, 5,0 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*, 10,0 ml *nước*, 5,0 ml *2-methylpropanol (TT)* và 5 g *natri clorid (TT)*. Lắc mạnh trong 1 min. Ly tâm để tách lớp. Lấy lớp trên.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 80,0 mg mỗi chất sau: 1,1-dimethylethylamin (Tạp chất H); diethylamin (Tạp chất I); *N, N, N', N'*-tetramethylethylendiamin (Tạp chất J); 1,1,3,3-tetramethylbutylamin (Tạp chất K); *N,N'*-diisopropylethylendiamin (Tạp chất L) và 2,2'-oxybis(*N,N*-dimethylethylamin) (Tạp chất M) trong *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và pha loãng thành 200,0 ml với cùng dung môi. Hút 5,0 ml dung dịch này vào ống ly tâm. Thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội, 10,0 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*, 5,0 ml *2-methylpropanol (TT)* và 5 g *natri clorid (TT)*. Lắc mạnh trong 1 min. Ly tâm để tách lớp. Lấy lớp trên.
Điều kiện sắc ký:
Cột silica nung chảy (50 m × 0,53 mm), được phủ pha tĩnh là *poly(dimethyl)(diphenyl) siloxan (TT)* (bề dày phim 5 µm).
Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí.*
Tốc độ dòng: 8 ml/min.
Tỷ lệ chia dòng: 1 : 10.
Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
	0 - 7	35
Cột	7 - 10,8	35 → 150
	10,8 - 25,8	150
Buồng tiêm		200
Detector		250

Detector ion hóa ngọn lửa.
Thể tích tiêm: 1 µl.
Cách tiến hành:
Thời gian lưu tương đối so với 3-methylpentan-2-on (thời gian lưu khoảng 11,4 min): Tạp chất H khoảng 0,55; tạp chất I khoảng 0,76; tạp chất J khoảng 1,07; tạp chất K khoảng 1,13; tạp chất L khoảng 1,33; tạp chất M khoảng 1,57.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của các pic tương ứng với các pic tạp chất không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Acid 2-ethylhexanoic
Không được quá 0,8 % (Phụ lục 10.17).

Nước
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Thử vô khuẩn
Nếu chế phẩm dùng cho sản xuất thuốc tiêm phân liều mà không tiến hành tiệt khuẩn thì phải đạt yêu cầu phép Thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,03 EU/mg. Nếu chế phẩm dùng cho sản xuất thuốc tiêm phân liều mà không tiến hành loại bỏ nội độc tố thì phải đạt yêu cầu phép thử Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - dung dịch đệm phosphat pH 4,0 (hòa tan 15 g *natri dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng)* (5 : 95).
Chỉ pha các dung dịch sau khi dùng.
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *dung dịch natri acetat 0,41 %* đã được điều chỉnh đến pH 6,0 bằng *acid acetic băng (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan 50,0 mg clavulanat lithi chuẩn trong *dung dịch natri acetat 0,41 %* đã được điều chỉnh đến pH 6,0 bằng *acid acetic băng (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 50,0 mg clavulanat lithi chuẩn và 50,0 mg amoxicilin trihydrat chuẩn trong *dung dịch natri acetat 0,41 %* được điều chỉnh đến pH 6,0 bằng *acid acetic băng (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic thứ nhất (clavulanat) và pic thứ hai (amoxicilin) ít nhất là 3,5.

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

1 mg clavulanat ($C_8H_9NO_5$) tương đương với 1,191 mg $C_8H_8KNO_5$.

Tính hàm lượng clavulanat $C_8H_9NO_5$ dựa vào diện tích pic clavulanat trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_9NO_5$ trong clavulanat lithi chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì bảo quản trong bao gói kín khí và vô khuẩn.

Ghi nhãn

Ghi nhãn thuốc vô khuẩn và không có nội độc tố vi khuẩn, nếu chế phẩm đáp ứng các yêu cầu này.

Loại thuốc

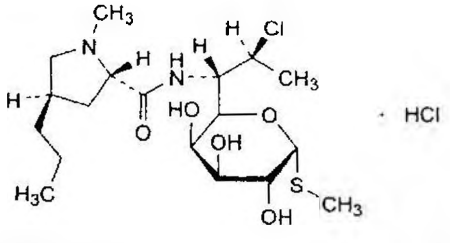
Thuốc ức chế beta-lactamase.

Chế phẩm

Viên nén bột pha hỗn dịch, thuốc tiêm kết hợp với amoxicilin.

CLINDAMYCIN HYDROCLORID

Clindamycini hydrochloridum



$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S.HCl$ P.t.l: 461,5

Clindamycin hydroclorid là methyl 7-cloro-6,7,8-trideoxy-6-[[[(2*S*,4*R*)-1-methyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl] amino]-1-thio-L-threo-D-galacto-octopyranosid hydroclorid, phải chứa từ 84,0 % đến 93,0 % clindamycin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, khó tan 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 clindamycin hydroclorid chuẩn.

B. Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 2 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và đun nóng trong cách thủy 3 min. Thêm 3 ml *dung dịch natri carbonat 10 % (TT)* và 1 ml *dung dịch natri nitroprusiat 2 % (TT)*, màu đỏ tía xuất hiện.

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

Bản mỏng: Silica gel G (TT).

Dung môi khai triển: Isopropanol - dung dịch amoni acetat 15 % đã điều chỉnh đến pH 9,6 bằng amoniac - ethyl acetat (20 : 40 : 45). Trộn đều, để yên cho tách lớp và sử dụng lớp trên.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg clindamycin hydroclorid chuẩn và 10 mg lincomycin hydroclorid chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 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 15 cm. Lấy bản mỏng ra để bay hơi hết dung môi ngoài không khí. Phun *dung dịch kali permanganat 0,1 %*. Vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử 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). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách khỏi nhau rõ rệt.

D. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được cho phản ứng A của clorid (Phụ lục 8.1).

pH

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được có pH từ 3,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +135° đến +150°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg clindamycin hydroclorid chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic clindamycin.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), thời gian lưu tương đối so với pic của clindamycin (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất A (lincomycin) khoảng 0,4; tạp chất B (clindamycin B) khoảng 0,65; tạp chất C (7-epiclindamycin) khoảng 0,8.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Tạp chất B: Diện tích của pic tương ứng với clindamycin B không được lớn hơn diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).
Tạp chất C: Diện tích của pic tương ứng với 7-epiclindamycin không được lớn hơn hai lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (4,0 %).
Diện tích pic của bất kỳ tạp chất liên quan nào khác ngoài hai tạp chất trên không được lớn hơn 1/2 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất liên quan không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (6,0 %).
Bỏ qua tất cả các pic có diện tích pic bằng 0,025 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Nước
Từ 3,0 % đến 6,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,500 g chế phẩm.

Tro sulfat
Không được quá 0,5 % (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 đệm phosphat pH 7,5: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước* và điều chỉnh pH của dung dịch thu được đến 7,5 bằng *dung dịch kali hydroxyd 25 %*.
Pha động: *Dung dịch đệm phosphat pH 7,5 - acetonitril* (550 : 450). Tỷ lệ này có thể được điều chỉnh nếu cần (lưu ý: Tăng tỷ lệ acetonitril trong pha động sẽ làm giảm thời gian lưu, giảm tỷ lệ này sẽ làm tăng độ phân giải giữa 7- epiclindamycin và clindamycin).
Dung dịch thử: Sử dụng Dung dịch thử trong phần Tạp chất liên quan.
Dung dịch chuẩn: Sử dụng Dung dịch đối chiếu (1) trong phần Tạp chất liên quan.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích của pic clindamycin thu được giữa 6 lần sắc ký lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 0,85 %.
Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn và dung dịch thử với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của clindamycin.
Tính hàm lượng clindamycin từ các diện tích của pic clindamycin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và từ hàm lượng clindamycin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, trong clindamycin hydroclorid chuẩn.

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

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm lincosamid.

Chế phẩm
Thuốc nang.

NANG CLINDAMYCIN
Capsulae Clindamycini

Là nang cứng có chứa clindamycin hydroclorid.
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 clindamycin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn

Định tính
A.Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với pic clindamycin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Phải có phản ứng đặc trưng của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Nước
Không được quá 7,0 %.
Dùng khoảng 1,00 g bột thuốc (Phụ lục 10.3).

Độ hoà tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hoà tan: 900 ml *đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT)*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành: Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động và *điều kiện sắc ký* thực hiện như trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu.
Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch clindamycin hydroclorid chuẩn trong *nước* có nồng độ tương tự như dung dịch thử.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng clindamycin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

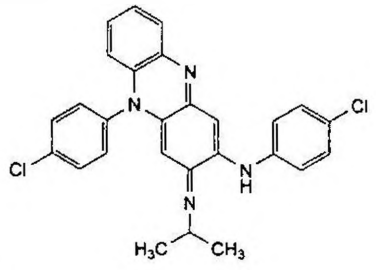
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - dung dịch A (30 : 21).
Dung dịch A: Hoà tan 2,88 g *amoni dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh tới pH 3,0 bằng *dung dịch acid phosphoric 80 %* .
Dung dịch thử: Cân thuốc trong 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong một nang, nghiền thành bột mịn, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg clindamycin hydroclorid chuyển vào bình định mức 25 ml, thêm 20 ml pha động, lắc siêu âm để hòa tan, thêm pha động tới vạch. Lắc đều và lọc.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg clindamycin hydroclorid chuẩn hòa tan trong pha động vừa đủ 25,0 ml.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột phải không ít hơn 1300.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng clindamycin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, 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 $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ trong clindamycin hydroclorid chuẩn.

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

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
75 mg, 150 mg và 300 mg (tính theo clindamycin).

CLOFAZIMIN
Chlofaziminum



$C_{27}H_{22}Cl_2N_4$ P.t.l: 473,4

Clofazimin là *N*,5-bis(4-clorophenyl)-3-[(1-methylethyl) imono]-3,5-dihydrophenazin-2-amin, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột mịn màu nâu đỏ, đa hình. Thực tế không tan trong nước, tan trong methylen clorid, rất khó 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 clofazimin chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm khác so với phổ của clofazimin chuẩn thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chuẩn trong *methylen clorid (TT),* bốc hơi đến khô và ghi lại phổ của các cắn thu được.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Propanol - methylen clorid* (6 : 85).
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg clofazimin chuẩn trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 10 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 khoảng 2/3 bản mỏng. Để khô bản mỏng bằng cách đặt bản mỏng nằm ngang ngoài không khí trong 5 min. Tiếp tục triển khai sắc ký lần thứ 2 đến khi dung môi đi được khoảng 2/3 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 phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và kích thước.
C. Hòa tan 2 mg chế phẩm trong 3 ml *aceton (TT)*, thêm 0,1 ml *acid hydrocloric (TT)*, màu tím đậm được tạo thành. Thêm 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)*, dung dịch chuyển sang màu đỏ cam.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.
Pha động: Hòa tan 2,25 g *natri lauryl sulfat (TT)*; 0,85 g *tetrabutylamoni hydrosulfat (TT)* và 0,885 g *dinatri hydrophosphat (TT)* trong *nước*. Điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)* và pha loãng thành 500 ml bằng *nước*. Trộn 35 thể tích dung dịch thu được và 65 thể tích *acetonitril (TT).*
Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg clofazimin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của clofazimin.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo clofazimin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống để xác định pic của tạp chất B.
Thời gian lưu tương đối so với clofazimin (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất A khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), pic của tạp chất B phải tách khỏi pic của clofazimin đến tận đường nền.
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 (1) (0,1 %).
Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).
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) (0,1 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
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 (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: *N*,5-bis(4-Clorophenyl)-3-imino-3,5-dihydro-phenazin-2-amin.
Tạp chất B: 5-(4-Clorophenyl)-3-[(1-methylethyl)imino]-*N*-phenyl-3,5-dihydrophenazin-2-amin.

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 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; 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 0,400 g chế phẩm trong 5 ml *methylen clorid (TT)*, thêm 20 ml *aceton (TT)* và 5 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 47,34 mg $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Điều trị bệnh phong.

Chế phẩm
Nang.

NANG CLOFAZIMIN
Capsulae Clofazimini

Là nang cứng chứa clofazimin.
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 clofazimin, $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phép thử Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có giá trị R_f tương ứng với vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn trong mục Định lượng phải có cùng bước sóng hấp thụ cực đại và cực tiểu khi tiến hành đo đồng thời.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}. Trước khi sử dụng, đặt bản mỏng vào bình sắc ký khác đã có sẵn một cốc chứa một lớp mỏng khoảng 25 ml *dung dịch amoniac*. Đậy nắp kín khoảng 30 min (chú ý không để bản mỏng tiếp xúc với dung dịch amoniac).
Dung dịch amoniac: Lấy 1 ml *amoniac (TT)* pha loãng thành 100 ml bằng *nước*, trộn đều (sử dụng trong ngày).
Dung môi khai triển: Methylen clorid - propan-1-ol (10 : 1)
Các dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng clofazimin chuẩn trong *methylen clorid (TT)* để được dung dịch đối chiếu (1) có nồng độ khoảng 0,2 mg/ml. Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) với *methylen clorid (TT)* để được dung dịch đối chiếu (2) và (3) có nồng độ tương ứng khoảng 0,1 mg/ml và 0,04 mg/ml.
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng 500 mg clofazimin, thêm 25 ml *methylen clorid (TT)* và 25 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M*, lắc siêu âm khoảng 30 min. Lấy lớp methylen clorid và lọc qua *natri sulfat khan (TT)*.

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. Lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, ngoài vết chính không được có vết phụ nào lớn hơn hoặc đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %) và tổng độ đậm của các vết phụ trên sắc ký đồ của dung dịch thử khi so sánh với các vết của các dung dịch đối chiếu không được lớn hơn 2,0 %.

Định lượng

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều và nghiền thành bột mịn. Hòa tan một lượng bột thuốc đã được cân chính xác với *methylen clorid (TT)* để được dung dịch có nồng độ khoảng 0,075 mg/ml, lọc. Lấy 5,0 ml dịch lọc pha loãng thành 50,0 ml với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M trong methanol (TT)*, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác clofazimin chuẩn trong *methylen clorid (TT)* để được dung dịch chuẩn có nồng độ khoảng 0,075 mg/ml. Lấy 5.0 ml dung dịch thu được pha loãng thành 50,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M trong methanol (TT)*, lắc đều.

Dung dịch mẫu trắng: Lấy 5 ml *methylen clorid (TT)* cho vào bình định mức 50 ml, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M trong methanol (TT)* đến vạch, lắc đều.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 491 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm, với dung dịch mẫu trắng chuẩn bị ở trên.

Tính lượng clofazimin, $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$, có trong nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của clofazimin chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc trị bệnh phong.

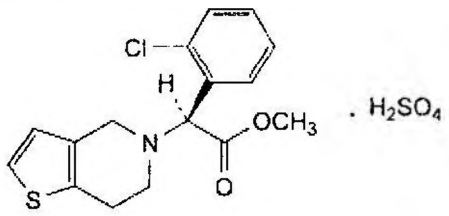
Hàm lượng thường dùng

50 mg.

CLOPIDOGREL HYDROSULFAT

Clopidogreli hydrogenosulfas

Clopidogel bisulfat



$C_{16}H_{16}ClNO_2S.H_2SO_4$ P.t.l: 419,9

Clopidogrel hydrosulfat là methyl (*2S*)-(2-clorophenyl) [6,7-dihydrothieno[3,2-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl]acetatsulfat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{16}H_{16}ClNO_2S.H_2SO_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng. Đa hình. Dễ tan trong nước và trong methanol, thực tế không tan trong cyclohexan.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, D.

Nhóm II: A, 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 clopidogrel hydrosulfat chuẩn.

Nếu so sánh phổ có sự sai khác thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong *ethanol khan (TT)*, bốc hơi các dung dịch đến khô và ghi lại phổ mới của các cắn thu được (hoạt chất có thể dính vào bề mặt của dụng cụ sử dụng).

B. Góc quay cực riêng từ +54,0° đến +58,0°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

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

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Tạp chất đồng phân đối quang.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 20,0 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 1).

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Ethanol khan - heptan (15 : 85).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 25,0 ml *ethanol khan (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *heptan (TT)*.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg clopidogrel chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký (có chứa tạp chất B và C) trong 2,5 ml *ethanol khan (TT)* và pha loãng thành 5,0 ml bằng *heptan (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *silica gel OJ dùng để tách các đồng phân đối quang* (10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,25 lần thời gian lưu của clopidogrel.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo clopidogrel chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu để xác định pic của tạp chất B và tạp chất C.

Thời gian lưu tương đối so với clopidogrel (thời gian lưu khoảng 18 min): tạp chất C khoảng 0,6; tạp chất B khoảng 0,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic của tạp chất C với pic của tạp chất B ít nhất là 2,0 và tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 20 đối với pic tạp chất C.

Giới hạn:

Tạp chất C không được quá 0,5 %.

Ghi chú:

Tạp chất C: Methyl (2*R*)-(2-clorophenyl)[6,7-dihydrothieno [3,2-*c*]pyridin-5(4*H*)-yl]acetat.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trộn 5 thể tích *methanol (TT_2)* với 95 thể tích *dung dịch natri pentansulfonat monohy-* H_2SO_4 *⅛ (TT)* đã được điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *aci* *c (TT)*.

Pha động B: Methanol (TT_2) - acetonitril (TT_1) (5 : 95).

Dung môi pha mẫu: Pha động A - acetonitril (TT_1) (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 65 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg tạp chất A chuẩn của clopidogrel trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 32 mg clopidogrel chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (có chứa tạp chất B và C) trong dung môi pha mẫu, thêm 0,5 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh là *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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 theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 3	89,5	10,5
3 - 48	89,5 → 31,5	10,5 → 68,5
48 - 68	31,5	68,5

Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2) và (3).

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo clopidogrel chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A và tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với clopidogrel (thời gian lưu khoảng 25 min): tạp chất A khoảng 0,4; 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 (H_p/H_v) ít nhất là 10; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất B so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất B và pic clopidogrel.

Giới hạn:

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

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*S*)-(2-clorophenyl)[6,7-dihydrothieno[3,2-*c*] pyridin-5(4*H*)-yl]acetic.

Tạp chất B: Methyl (2*S*)-(2-clorophenyl)[4,7-dihydrothieno [2,3-*c*]pyridin-6(5*H*)-yl]acetat.

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 3. Dùng 2 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. Thay dung môi sau mỗi lần chuẩn độ.

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 một hỗn hợp gồm 10 ml *aceton (TT)*, 10 ml *methanol (TT)* và 30 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). Tủa có thể tạo thành trong quá trình chuẩn độ.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 20,99 mg của $C_{16}H_{18}ClNO_6S_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Ức chế kết tập tiểu cầu.

Chế phẩm

Thuốc viên nén.

VIÊN NÉN CLOPIDOGREL
Tabellae Clopidogreli

Là viên nén hay viên nén bao phim chứa clopidogrel bisulfat. 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 clopidogrel, $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Cân một lượng bột viên tương ứng với 75 mg clopidogrel và hòa tan trong vừa đủ 100 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Lắc đều, lọc. Pha loãng 10 ml dịch lọc thành 50 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo trong khoảng 250 nm đến 300 nm phải tương ứng với phổ của dung dịch clopidogrel bisulfat đối chiếu có cùng nồng độ clopidogrel, pha trong cùng dung môi.
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 clopidogrel 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 hydrocloric 0,1 M.*
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc thu được với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 240 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng clopidogrel, $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch clopidogrel chuẩn được pha bằng cách hòa tan một lượng chính xác clopidogrel bisulfat chuẩn trong 20,0 ml *methanol (TT)* và tiếp tục pha loãng trong môi trường hòa tan đến nồng độ tương đương nồng độ clopidogrel của dung dịch thử.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng clopidogrel, $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

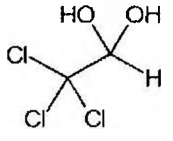
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm pH 7,0: Hòa tan 5,75 g *amoni dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 7,0 bằng *triethylamin (TT)*.
Pha động: *Acetonitril - dung dịch đệm pH 7,0* (65 : 35).
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg clopidogrel bisulfat chuẩn hòa tan trong *methanol (TT)* và thêm *methanol (TT)* vừa đủ 50,0 ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.
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 75 mg clopidogrel vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm trong 10 min, thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều và lọc. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) hoặc cột tương đương, được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 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, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic clopidogrel không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng clopidogrel, $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, có trong viên dựa vào diện tích pic clopidogrel trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{16}ClNO_2S$ trong clopidogrel bisulfat chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ẩm.

Loại thuốc
Ức chế kết tập tiểu cầu.

Hàm lượng thường dùng
75 mg. Hàm lượng tính theo clopidogrel.

CLORAL HYDRAT
Clorali hydras



$C_2H_3Cl_3O_2$ P.t.l: 165,4

Cloral hydrat là 2,2,2-tricloroethan-1,1-diol, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_2H_3Cl_3O_2$.

Tính chất
Tinh thể trong suốt, không màu, mùi đặc biệt, vị cay. Rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính
Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.
A. Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, hỗn hợp trở nên đục và khi đun nóng có mùi cloroform.
B. Lấy 1 ml dung dịch S, thêm 2 ml *dung dịch natri sulfit*

(TT) màu vàng xuất hiện và nhanh chóng trở nên nâu đỏ. Để yên trong một thời gian ngắn, tủa đỏ có thể xuất hiện.

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 3,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 20 ml bằng *nước*. Lấy 12 ml dung dịch thu được 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 0,01 % (Phụ lục 9.4.5).
Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Cloral alcolat
Đun nóng 1,0 g chế phẩm với 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, lọc và thêm từng giọt *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* cho tới khi xuất hiện màu vàng. Để yên 1 h, không được xuất hiện tủa.

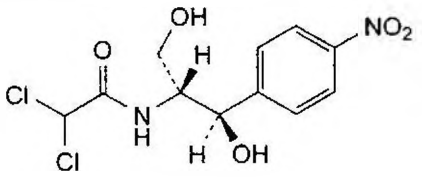
Cắn không bay hơi
Không được quá 0,1 %.
Bốc hơi 2,000 g chế phẩm trên cách thủy. Khối lượng cắn không được quá 2 mg.

Định lượng
Hòa tan 4,000 g chế phẩm trong 10 ml *nước* và thêm 40,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ)*. Để yên chính xác 2 min và chuẩn độ bằng *dung dịch acid sulfuric 1 N (CĐ)*, dùng 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* làm chỉ thị. Chuẩn độ dung dịch đã trung hòa với *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)*, dùng 0,2 ml *dung dịch kali cromat (TT)* làm chỉ thị. Tính số ml *dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ)* đã dùng bằng cách lấy thể tích *dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ)* cho vào lúc bắt đầu chuẩn độ trừ đi thể tích *dung dịch acid sulfuric 1 N (CĐ)* đã dùng trong lần chuẩn độ đầu tiên và hai phần mười lăm thể tích *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* dùng trong lần chuẩn độ thứ hai.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ)* tương đương với 165,4 mg $C_2H_3Cl_3O_2$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Thuốc ngủ.

CLORAMPHENICOL
Chloramphenicolum



$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ P.t.l: 323,1

Cloramphenicol là 2,2-dicloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-(4-nitrophenyl)ethyl] acetamid, được điều chế bằng cách nuôi cấy một số chủng *Streptomyces venezuelae* trong môi trường thích hợp và thường được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp. Chế phẩm phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng, trắng xám hoặc trắng vàng hay tinh thể hình kim hoặc phiến dài. Khó tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 % và trong propylen glycol.
Dung dịch trong ethanol thì hữu tuyền, trong ethyl acetat thì tả tuyền.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, B.
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 cloramphenicol chuẩn.
B. Điểm chảy từ 149 °C đến 153 °C (Phụ lục 6.7).
C. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của 1 µl dung dịch thử phải tương đương với vết chính của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước.
D. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 1 ml *ethanol 50 %*, thêm 3 ml *dung dịch calci clorid 1 %* và 50 mg *bột kẽm (TT)*, đun nóng trên cách thủy 10 min. Lọc dung dịch nóng và để nguội. Thêm 0,1 ml *benzoyl clorid (TT)* và lắc 1 min. Thêm 0,5 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)* và 2 ml *cloroform (TT)*, lắc. Lớp nước có màu đỏ tím nhạt đến đỏ tía.
E. Lấy 50 mg chế phẩm vào chén sứ, thêm 0,5 g *natri carbonat khan (TT)*, đốt trên ngọn lửa trong 10 min, để nguội. Hòa tan cắn bằng 5 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và lọc. Lấy 1 ml dịch lọc, thêm 1 ml *nước*, dung dịch này phải cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm
Lắc 0,1 g chế phẩm với 20 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*. Không quá 0,1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,02 N (CĐ)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ)* được dùng để làm chuyển màu của chỉ thị.

Góc quay cực riêng
Từ +18,5° đến +20,5° (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 1,50 g chế phẩm trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan
Không được quá 0,5%.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - nước (90 : 10 : 1).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,10 g cloramphenicol chuẩn trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 0,5 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100 ml bằng *aceton (TT)*.
Cách tiến hành:
Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl và 20 µl dung dịch thử, 1 µl dung dịch đối chiếu (1) và 20 µl dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí, kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được từ 20 µl dung dịch thử không được đậm màu hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Clorid
Không được quá 100 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).
Lấy 1,00 g chế phẩm, thêm 20 ml *nước* và 10 ml *acid nitric (TT)*, lắc trong 5 min. Lọc qua giấy lọc đã được rửa bằng cách lọc nhiều lần, mỗi lần với 5 ml *nước* cho đến khi 5 ml dịch lọc không bị đục khi thêm 0,1 ml *acid nitric (TT)* và 0,1 ml *dung dịch bạc nitrat 4,25 % (TT)*. Lấy 15 ml dịch lọc đem thử.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,0 g; 100 °C đến 105 °C).

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

Chất gây sốt
Nếu chế phẩm dùng để pha chế thuốc tiêm truyền mà không xử lý loại chất gây sốt thì phải đạt yêu cầu phép Thử chất gây sốt (Phụ lục 13.4).
Tiêm 2,5 ml dung dịch chế phẩm trong *nước* có nồng độ 2 mg/ml cho mỗi kg cân nặng thỏ.

Định lượng
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 500,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được tại bước sóng cực đại 278 nm. Tính hàm lượng $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 278 nm.

Bảo quản
Tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm là vô khuẩn, bảo quản trong đồ đựng kín, tránh nhiễm khuẩn.

Nhãn
Phải quy định rõ điều kiện bảo quản. Phải ghi rõ nếu chế phẩm không có chất gây sốt.

Loại thuốc
Kháng khuẩn.

Chế phẩm
Viên nén, nang, thuốc nhỏ mắt.

NANG CLORAMPHENICOL
Capsulae Chloramphenicoli

Là nang cứng chứa cloramphenicol.
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 cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 0,1 g cloramphenicol, lắc với 10 ml *ethanol (TT)*, lọc và bay hơi dịch lọc đến khô. Cắn thu được dùng trong các phép thử sau:
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - nước (90 : 10 : 1).
Dung dịch thử: Dung dịch 1 % cắn trong *ethanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cloramphenicol chuẩn 1 % trong *ethanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải có giá trị R_f tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu.
B. Hòa tan 10 mg cắn thu được trong 2 ml *ethanol 50 % (TT)*, thêm 4,5 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)*, 50 mg *kẽm bột (TT)* để yên 10 min, gạn lớp chất lỏng ở trên hoặc lọc nếu cần thiết. Làm lạnh dung dịch thu được trong nước đá, thêm 0,5 ml *dung dịch natri nitrit 10 % (TT)*, sau 2 min thêm 1 g *ure (TT)*, 1 ml *dung dịch 2-naphtol trong kiềm (TT)* và 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)*, màu đỏ xuất hiện. Làm lại thí nghiệm này không có bột kẽm, dung dịch sẽ không có màu đỏ.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu, pha loãng nếu cần. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 278 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính lượng cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, đã hòa tan trong mỗi nang theo A (1 %, 1 cm), lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cloramphenicol ở cực đại hấp thụ 278 nm.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

2-Amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch natri pentansulfonat 0,21 % - acetonitril - acid acetic băng (85 : 15 : 1).
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang đã trộn đều và nghiền mịn tương ứng với khoảng 40 mg cloramphenicol hòa tan với 100 ml pha động, lắc 10 min để hòa tan, thêm pha động vừa đủ 200,0 ml, trộn đều và lọc.
Dung dịch đối chiếu: Chứa 0,0002 % của 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol chuẩn trong pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Nucleosil C18 là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 272 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

Định lượng
Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang. Trộn đều và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột thuốc tương ứng với 40 mg cloramphenicol, thêm 4 ml *ethanol (TT),* lắc đều, pha loãng với *nước* trong bình định mức 200 ml tới vạch. Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, lấy chính xác 10,0 ml dịch lọc pha loãng với *nước* vừa đủ 100,0 ml. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 278 nm trong cốc dày 1 cm, mẫu trắng là *nước*. Tính hàm lượng cloramphenicol theo A (1 %, 1 cm), lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cloramphenicol ở cực đại 278 nm.

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

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
250 mg.

THUỐC NHỎ MẮT CLORAMPHENICOL
Collyrium Chloramphenicoli

Là dung dịch vô khuẩn của cloramphenicol 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 cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong suốt, không màu.

Định tính
Lấy một thể tích dung dịch chứa khoảng 50 mg cloramphenicol vào bình lắng gạn, thêm 15 ml *nước*. Chiết 4 lần, mỗi lần 25 ml *ether (TT).* Gộp các dịch chiết rồi để bay hơi đến khô. Cắn thu được làm các phép thử sau:
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - nước (90 : 10 : 1).
Dung dịch thử: Dung dịch 1 % cắn trong *ethanol (TT).*
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cloramphenicol chuẩn 1 % trong *ethanol (TT).*
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải có giá trị R_f tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu.
B. Hòa tan 10 mg cắn thu được trong 2 ml *ethanol 50 % (TT),* thêm 4,5 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT),* 50 mg *kẽm bột (TT)* để yên 10 min, gạn lớp chất lỏng ở trên hoặc lọc nếu cần thiết. Làm lạnh dung dịch thu được trong nước đá, thêm 0,5 ml *dung dịch natri nitrit 10 % (TT),* sau 2 min thêm 1 g *ure (TT),* 1 ml *dung dịch 2-naphtol trong kiềm (TT)* và 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT),* màu đỏ xuất hiện. Làm lại thí nghiệm này không có bột kẽm, dung dịch sẽ không có màu đỏ.

pH
Từ 7,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

2-Amino-1-(4-nitrophenyl)propan-1,3-diol
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch natri pentansulfonat 0,21 % - acetonitril - acid acetic băng (85 : 15 : 1).
Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có chứa cloramphenicol 0,050 %.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 2-amino-1-(4-nitrophenyl)propan-1,3-diol chuẩn 0,0040 % trong pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Cột Nucleosil C18 là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 272 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

Định lượng
Lấy chính xác một thể tích chế phẩm có chứa 20 mg cloramphenicol và pha loãng với *nước* thành 200,0 ml. Lấy 10,0 ml dung dịch này cho vào bình định mức 100 ml, thêm *nước* vừa đủ đến vạch. Lắc kỹ và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 278 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng *nước* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng của cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cloramphenicol ở cực đại 278 nm.

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

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
0,4 %, 0,5 %.

THUỐC NHỎ TAI CLORAMPHENICOL
Auricularia Chloramphenicoli

Thuốc nhỏ tai cloramphenicol là dung dịch của cloramphenicol trong một dung môi thích hợp.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ tai và thuốc xịt vào tai" (Phụ lục 1.16) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Chất lỏng trong suốt, không màu đến màu vàng nhạt.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - nước (90 : 10 : 1).
Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chế phẩm có chứa khoảng 100 mg cloramphenicol với 10 ml *ethanol 96 % (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cloramphenicol chuẩn 1 % trong *ethanol 96 % (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải tương đương với vết chính của dung dịch đối chiếu.
B. Pha loãng một thể tích chế phẩm có chứa khoảng 50 mg cloramphenicol với 10 ml *ethanol 50 % (TT)*. Lấy 2 ml dung dịch thu được thêm 4,5 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)*, 50 mg *kẽm bột (TT)*, để yên 10 min, gạn lớp chất lỏng ở trên hoặc lọc nếu cần thiết. Làm lạnh dung dịch thu được trong nước đá, thêm 0,5 ml *dung dịch natri nitrit 10 % (TT)*, sau 2 min thêm 1 g *ure (TT)*, 1 ml *dung dịch 2-naphtol trong kiềm (TT)* và 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)*, màu đỏ xuất hiện. Làm lại thí nghiệm này không có bột kẽm, dung dịch sẽ không có màu đỏ.

2-Amino-1-(4-nitrophenyl)propan-1,3-diol
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch natri pentansulfonat 0,21 % - acetonitril - acid acetic băng (85 : 15 : 1).
Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có chứa cloramphenicol 0,050 %.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol chuẩn 0,0025 % trong pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Cột Nucleosil C18 là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 272 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

Định lượng
Lấy chính xác một thể tích chế phẩm có chứa 25 mg cloramphenicol và pha loãng với *nước* thành 250,0 ml. Lấy 10,0 ml dung dịch này cho vào bình định mức 100 ml, thêm *nước* vừa đủ đến vạch, trộn đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 278 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng *nước* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng của cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cloramphenicol ở cực đại 278 nm.

Bảo quản
Trong đồ đựng thích hợp, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
0,25 %.

VIÊN NÉN CLORAMPHENICOL
Tabellae Chloramphenicoli

Là viên nén chứa cloramphenicol.
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 cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g cloramphenicol, lắc với 10 ml *ethanol (TT)*. Lọc, bay hơi dịch lọc đến khô. Cắn thu được dùng trong các phép thử sau:
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - nước (90 : 10 : 1).
Dung dịch thử: Dung dịch 1 % cắn trong *ethanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cloramphenicol chuẩn 1 % trong *ethanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải có giá trị R_f tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu.
B. Hòa tan 10 mg cắn thu được trong 2 ml *ethanol 50 % (TT)*, thêm 4,5 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)*, 50 mg *kẽm bột (TT)* để yên 10 min, gạn lớp chất lỏng ở trên hoặc lọc nếu cần thiết. Làm lạnh dung dịch thu được trong nước đá, thêm 0,5 ml *dung dịch natri nitrit 10 % (TT)*, sau 2 min thêm 1 g *ure (TT)*, 1 ml *dung dịch 2-naphtol trong kiềm (TT)* và 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)*, màu đỏ xuất hiện. Làm lại thí nghiệm này không có bột kẽm, dung dịch sẽ không có màu đỏ.

Độ hòa tan
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu, pha loãng nếu cần. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 278 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính lượng cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, đã hòa tan trong mỗi nang theo A (1 %, 1 cm), lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cloramphenicol ở cực đại hấp thụ 278 nm.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

2-Amino-1-(4-nitrophyl) propan-1,3-diol
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch natri pentansulfonat 0,21 % - acetonitril - acid acetic băng (85 : 15 : 1).
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 40 mg cloramphenicol, hòa tan với 100 ml pha động, lắc 10 min để hòa tan, thêm pha động vừa đủ 200,0 ml, trộn đều và lọc.
Dung dịch đối chiếu: Chứa 0,0002 % của 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol chuẩn trong pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Nucleosil C18 là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 272 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

Định lượng
Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1).
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 40 mg cloramphenicol, thêm 4 ml *ethanol (TT)*, lắc đều, pha loãng với *nước* trong bình định mức 200 ml tới vạch. Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, lấy chính xác 10,0 ml dịch lọc pha loãng với *nước* vừa đủ 100,0 ml. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 278 nm trong cốc dày 1 cm, mẫu trắng là *nước*. Tính hàm lượng cloramphenicol theo A (1 %, 1 cm), lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cloramphenicol ở cực đại 278 nm.

Bảo quản
Đựng trong bao bì kín, để nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
250 mg.

KEM CLORAMPHENICOL VÀ DEXAMETHASON NATRI PHOSPHAT
Cremoris Chloramphenicoli et Dexamethasoni natrii phosphas

Là kem bôi da có chứa cloramphenicol và dexamethason natri phosphat.
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 cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, từ 90,0 % đến 130,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng dexamethason natri phosphat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Kem màu trắng ngà, thể chất mềm, mịn, đồng nhất.

Định tính

Chuyển một lượng chế phẩm có chứa khoảng 50 mg cloramphenicol vào bình gạn bằng 50 ml *ether (TT)*, thêm 10 ml *nước*, lắc kỹ rồi để phân lớp hoàn toàn. Chiết thêm 3 lần nữa, mỗi lần 25 ml *ether (TT)*. Gộp các dịch chiết ether rồi để bay hơi đến khô. Cắn thu được dùng trong phép thử A, dung dịch nước dùng trong phép thử B như sau:

A. Định tính cloramphenicol

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - nước (90 : 10 : 1).

Dung dịch thử: Dung dịch 1 % cắn trong *ethanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cloramphenicol chuẩn 1 % trong *ethanol (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải có giá trị R_f tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu.

B. Định tính dexamethason natri phosphat

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

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

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thu được ở trên, nếu cần, với *methanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ dexamethason natri phosphat 0,05 % trong *methanol (TT)*

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch dexamethason natri phosphat 0,05 % trong *methanol (TT)* .

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa dexamethason natri phosphat 0,05 % và prednisolon natri phosphat 0,05 % trong *methanol (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min, phun lên bản mỏng còn đang nóng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)* và sấy ở 120 °C trong 10 min. Để nguội, quan sát bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ, bằng cả hai cách quan sát, vết chính của dung dịch thử phải tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, kích thước và màu sắc. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 2 vết, tuy nhiên 2 vết này có thể không tách nhau hoàn toàn.

C. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho 2 pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic cloramphenicol và pic dexamethason natri phosphat thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,01 M - methanol (55 : 45). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn (được pha ngay khi dùng): Hòa tan dexamethason natri phosphat chuẩn và cloramphenicol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ chính xác lần lượt khoảng 20 µg/ml với dexamethason natri phosphat và 20C µg/ml với cloramphenicol (C là tỉ lệ lượng ghi trên nhãn của cloramphenicol và dexamethason natri phosphat), lọc.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 10 mg dexamethason natri phosphat vào cốc có mỏ 200 ml, thêm 70 ml *methanol (TT)*, đặt trong cách thủy sôi, thỉnh thoảng lắc cho tan, chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml đã có sẵn 20 ml *methanol (TT)*. Để nguội về nhiệt độ phòng, thêm *methanol (TT)* tới vạch, lắc đều. Chuyển 10,0 ml dung dịch này vào bình định mức 50 ml, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm), cột Nucleosil C18 là thích hợp.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm cho cloramphenicol và 254 nm cho dexamethason natri phosphat.

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 với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %. Hệ số phân giải của pic cloramphenicol và pic dexamethason natri phosphat không được nhỏ hơn 2,5.

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

Tính hàm lượng cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, và dexamethason natri phosphat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, có trong 1 g chế phẩm dựa vào các diện tích pic chloramphenicol và dexamethason natri phosphat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ trong cloramphenicol chuẩn và hàm lượng $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ trong dexamethason natri phosphat chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Kháng sinh, chống viêm dùng ngoài da.

Hàm lượng thường dùng

Dexamethason natri phosphat 0,05 %.

Cloramphenicol 2 %.

THUỐC NHỎ MẮT CLORAMPHENICOL VÀ DEXAMETHASON NATRI PHOSPHAT

Collyrium Chloramphenicoli et Dexamethasoni natrii phosphas

Là dung dịch vô khuẩn của cloramphenicol và dexamethason natri phosphat trong nước cất pha tiêm.
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 cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, từ 90,0 % đến 130,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng dexamethason natri phosphat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

Định tính
Lấy một thể tích dung dịch chứa khoảng 50 mg cloramphenicol vào bình gạn. Chiết 4 lần, mỗi lần 25 ml *ether (TT)*. Gộp các dịch chiết ether rồi để bay hơi đến khô. Cắn thu được dùng trong phép thử A, dung dịch nước dùng trong phép thử B như sau:
A. Định tính cloramphenicol.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - nước (90 : 10 : 1).
Dung dịch thử: Dung dịch 1 % cắn trong *ethanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cloramphenicol chuẩn 1 % trong *ethanol (TT)*
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải có giá trị R_f tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu.
B. Định tính dexamethason natri phosphat.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Butanol - acid acetic băng - nước (60 : 20 : 20).
Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch nước thu được ở trên, nếu cần, với *methanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ dexamethason natri phosphat 0,05 % trong *methanol (TT)*
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch dexamethason natri phosphat 0,05 % trong *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa dexamethason natri phosphat 0,05 % và prednisolon natri phosphat 0,05 % trong *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min, phun lên bản mỏng còn đang nóng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)* và sấy ở 120 °C trong 10 min. Để nguội, quan sát bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ, bằng cả hai cách quan sát, vết chính của dung dịch thử phải tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, kích thước và màu sắc. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 2 vết, tuy nhiên 2 vết này có thể không tách nhau hoàn toàn.
C. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho 2 pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic cloramphenicol và pic dexamethason natri phosphat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH
Từ 6,5 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,01 M - methanol (55 : 45). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung dịch chuẩn (được pha ngay khi dùng): Hòa tan dexamethason natri phosphat chuẩn và cloramphenicol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ chính xác lần lượt khoảng 100 µg/ml với dexamethason natri phosphat và 400 µg/ml với cloramphenicol, lọc.
Dung dịch thử: Lấy chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 10 mg dexamethason natri phosphat pha loãng thành 100 ml bằng pha động và trộn đều, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm), cột Nucleosil C18 là thích hợp.
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 sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %. Hệ số phân giải của cloramphenicol và dexamethason natri phosphat không được nhỏ hơn 2,5 (cloramphenicol ra trước).
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, và dexamethason natri phosphat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic cloramphenicol và dexamethason natri phosphat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, trong cloramphenicol chuẩn và hàm lượng của dexamethason natri phosphat, $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, trong dexamethason natri phosphat chuẩn.

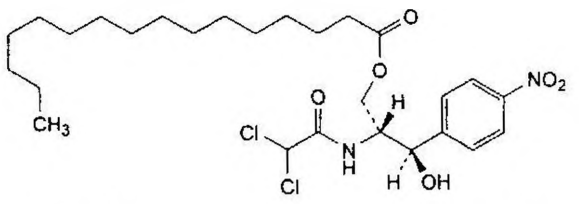
Bảo quản
Trong bao bì kín. Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh, chống viêm.

Hàm lượng thường dùng
0,4 % cloramphenicol và 0,1 % dexamethason natri phosphat.

CLORAMPHENICOL PALMITAT

Chloramphenicoli palmitas



$C_{27}H_{42}Cl_2N_2O_6$ P.t.l: 561,6

Cloramphenicol palmitat là (2*R*,3*R*)-2-[(dichloroacetyl)-amino]-3-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)propyl hexadecanoat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{27}H_{42}Cl_2N_2O_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột mịn màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton, hơi tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong n-hexan.

Khoảng nóng chảy từ 87 °C đến 95 °C.

Có tính đa hình. Dạng bền với nhiệt có sinh khả dụng thấp khi dùng đường uống.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel H đã được silan hóa.

Dung môi khai triển: Dung dịch có chứa 10,0 % amoni acetat - ethanol 96 % (30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và 5 ml *aceton (TT)*, để yên trong 30 min. Thêm 1,1 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và 3 ml *aceton (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg cloramphenicol chuẩn trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg *acid palmitic (TT)* trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 4 µl các dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí, phun lên bản mỏng *dung dịch diclorofluorescein 0,02 %* và *dung dịch rhodamin B 0,01 % trong ethanol 96 %*. Để khô bản mỏng ngoài không khí, kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ dung dịch thử cho ba vết tương ứng với các vết chính của các dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

B. Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 2 ml *pyridin (TT)*, thêm 2 ml *dung dịch kali hydroxyd 10 % (TT)*. Đun nóng trên cách thủy, màu đỏ tạo thành.

C. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 5 ml *ethanol 96 % (TT)*, thêm 4,5 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)* và 50 mg *bột kẽm (TT)*. Để yên trong 10 min, gạn lấy dịch trong hoặc lọc nếu cần. Làm lạnh dung dịch trong nước đá và thêm 0,5 ml *dung dịch natri nitrit 10 % (TT)*. Để yên 2 min, thêm 1 g *ure (TT)*, 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)* và 1 ml *dung dịch β-naphtol (TT)*. Màu đỏ tạo thành.

Giới hạn acid

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 5 ml hỗn hợp đồng thể tích *ethanol 96 % (TT)* và *ether (TT)*, làm ấm đến 35 °C. Thêm 0,2 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)*. Không quá 0,4 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* được dùng để tạo màu hồng bền vững trong 30 s.

Góc quay cực riêng

Từ +22,5° đến +25,5° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Cloramphenicol tự do

Không được quá 450 phần triệu.

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 80 ml *xylen (TT)* bằng cách đun nóng nhẹ. Làm nguội, chiết ba lần, mỗi lần với 15 ml *nước*. Gộp các dịch chiết nước và pha loãng thành 50 ml với *nước* và lắc với 10 ml *toluen (TT)*. Để yên cho tách lớp, gạn bỏ lớp toluen. Lấy lớp nước đem ly tâm và đo độ hấp thụ A (Phụ lục 4.1) ở bước sóng 278 nm. Mẫu trắng được chuẩn bị như trên, song không có chế phẩm. Độ hấp thụ của mẫu trắng không được lớn hơn 0,05.

Hàm lượng cloramphenicol tự do (phần triệu) được tính theo công thức:

$$\frac{A \times 10^4}{5,96}$$

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi khai triển: Cyclohexan - cloroform - methanol (50 : 40 : 10).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg cloramphenicol palmitat isomer chuẩn trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *aceton (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg cloramphenicol dipalmitat chuẩn trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *aceton (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg cloramphenicol chuẩn trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *aceton (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại

ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, các vết tương ứng với cloramphenicol palmitat isomer và cloramphenicol dipalmitat không được đậm màu hơn các vết của dung dịch đối chiếu (1) và (2) (2,0 %). Bất kỳ vết phụ nào ngoài vết chính và các vết tương ứng với cloramphenicol palmitat isomer, cloramphenicol dipalmitat không được đậm màu hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 80 °C; phosphor pentoxyd; áp suất không quá 0,1 kPa; 3 h).

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

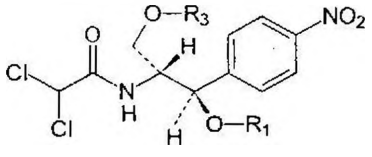
Định lượng
Hòa tan 90,0 mg chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 250,0 ml với *ethanol 96 % (TT)*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được tại bước sóng cực đại 271 nm.
Tính hàm lượng $C_{27}H_{42}Cl_2N_2O_6$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 178 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 271 nm.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Chế phẩm
Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch uống.

CLORAMPHENICOL NATRI SUCCINAT
Chloramphenicoli natrii succinas



Đồng phân 1: R1 = CO-CH_2-CH_2-CO_2Na, R3 =H
Đồng phân 3: R1 = H, R3 = CO-CH_2-CH_2-CO_2Na

$C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$ P.t.l: 445,2

Cloramphenicol natri succinat là hỗn hợp với tỷ lệ khác nhau của natri (2*R*,3*R*)-2-[(dicloroacetyl)amino]-3-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)propyl butandioat (đồng phân 3) và natri (1*R*,2*R*)-2-[(dicloroacetyl)amino]-3-hydroxy-1-(4-nitrophenyl)propyl butandioat (đồng phân 1), phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột màu trắng hoặc trắng hơi vàng, hút ẩm. Rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Dung dịch acid acetic 2 M - methanol - cloroform (1 : 14 : 85).
Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 2 ml *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg cloramphenicol natri succinat chuẩn trong 2 ml *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg cloramphenicol chuẩn trong 2 ml *aceton (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl các dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí, kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ dung dịch thử cho hai vết chính có vị trí và kích thước tương ứng với các vết chính của dung dịch đối chiếu (1) và có vị trí khác với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).
B. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 1 ml *ethanol 50 %*, thêm 3 ml *dung dịch calci clorid 1 %* và 50 mg *bột kẽm (TT)*, đun nóng trên cách thủy trong 10 min. Lọc dung dịch nóng, làm nguội. Thêm 0,1 ml *benzoyl clorid (TT)* và lắc trong 1 min. Thêm 0,5 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)* và *2 ml cloroform (TT)* và lắc. Lớp chất lỏng phía trên có màu đỏ tím nhạt đến màu đỏ tía.
C. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 1 ml *pyridin (TT)*, thêm 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* và 1,5 ml *nước*. Đun nóng trong cách thủy trong 3 min, màu đỏ tạo thành. Thêm 2 ml *acid nitric (TT)* và làm nguội bằng cách cho dòng nước chảy qua. Thêm 1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 M (TT)*, kết tủa màu trắng được tạo thành.
D. Chế phẩm cho phản ứng (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

pH
Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. pH của dung dịch thu được phải từ 6,4 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng
Từ +5,0° đến +8,0° tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Cloramphenicol và cloramphenicol dinatri disuccinat
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp *dung dịch acid phosphoric 2 % - methanol - nước* (5 : 40 : 55).
Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg cloramphenicol chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg cloramphenicol dinatri disuccinat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi (dung dịch B). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong pha động, thêm 5 ml dung dịch (A) và 5 ml dung dịch (B), pha loãng thành 100 ml với pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 275 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu.
Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, hai pic tương ứng với các pic của dung dịch đối chiếu (1) và (2) được tách rõ ràng ra khỏi hai pic tương ứng với hai pic chính của dung dịch thử. Điều chỉnh tỷ lệ methanol trong pha động nếu cần thiết.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Diện tích của pic tương ứng với cloramphenicol không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (2,0 %).
Diện tích của pic tương ứng với cloramphenicol dinatri disuccinat không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).

Nước
Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,500 g chế phẩm.

Chất gây sốt
Nếu chế phẩm dùng để pha chế thuốc tiêm mà không xử lý loại chất gây sốt thì phải đạt yêu cầu phép thử chất gây sốt (Phụ lục 13.4).
Tiêm 2,5 ml dung dịch chế phẩm trong nước cất để pha thuốc tiêm có nồng độ 2 mg/ml cho mỗi kg cân nặng thỏ.

Định lượng
Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 500,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được tại bước sóng cực đại 276 nm.
Tính hàm lượng $C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 220 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 276 nm.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong bao bì vô khuẩn, kín và tránh ánh sáng.

Nhãn
Ghi rõ chế phẩm không có chất gây sốt.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM CLORAMPHENICOL
Chloramphenicoli pro injectione

Bột pha tiêm cloramphenicol là bột kết tinh vô khuẩn của cloramphenicol natri succinat đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chỉ pha với nước vô khuẩn để tiêm ngay trước khi dùng. 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 cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, phải từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng ngà.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Dung dịch acid acetic 2 M - methanol - cloroform (1 : 14 : 85).
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột chế phẩm tương ứng với 50 mg cloramphenicol natri sucinat trong 5 ml *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg cloramphenicol natri succinat chuẩn trong 5 ml *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan khoảng 50 mg cloramphenicol chuẩn trong 5 ml *aceton (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có 2 vết chính tương ứng với 2 vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và có vị trí khác với vị trí của vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).
B. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 1 ml *ethanol 50 % (TT)*. Thêm 3 ml *dung dịch calci clorid 1 %* và 50 mg *kẽm bột (TT)*. Đun nóng trên nồi cách thủy 10 min, lọc dung dịch đang nóng, để nguội. Thêm 0,1 ml *benzoyl clorid (TT)* và lắc trong 1 min. Thêm 0,5 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*, 2 ml *cloroform (TT)* và lắc. Lớp nước có màu đỏ tím đến màu tía.
C. Có phản ứng đặc trưng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm
Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 2,0 g cloramphenicol trong 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*. Dung dịch này có pH từ 6,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Cloramphenicol và cloramphenicol dinatri disuccinat
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Nước - methanol - dung dịch acid phosphoric 2 % (55 : 40 : 5).
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột chế phẩm trong pha động để được dung dịch có nồng độ cloramphenicol 0,018 %.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch cloramphenicol dinatri disuccinat chuẩn 0,0005 % trong pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch cloramphenicol chuẩn 0,0005 % trong pha động.
Dung dịch phân giải: Chứa 0,0005 % cloramphenicol dinatri disuccinat chuẩn và 0,0005 % cloramphenicol chuẩn và 0,025 % chế phẩm trong pha động.
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 275 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký đối với các dung dịch trên. Phép thử chỉ có giá trị khi 2 pic trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải tương ứng với các pic trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2) được tách rõ ràng khỏi các pic tương ứng với hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử. Điều chỉnh nồng độ methanol trong pha động để đạt yêu cầu trên, nếu cần.
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với cloramphenicol và cloramphenicol dinatri disucinat không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) và (1) tương ứng (2 % cho mỗi tạp chất).

Nước
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,5 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn
Tiến hành theo Phép thử nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2). Hòa tan một lượng chế phẩm trong *nước BET* để thu được dung dịch có nồng độ 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 2,0 đơn vị trong 1 ml. Giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

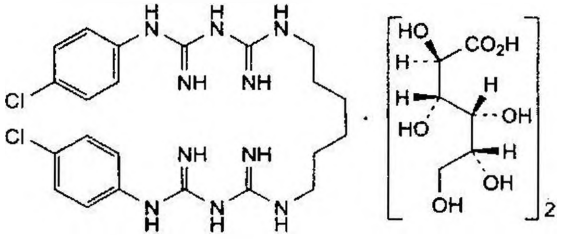
Định lượng
Cân nhanh thuốc trong 10 đơn vị chế phẩm, tính khối lượng trung bình. Trộn đều nhanh, cân một lượng bột chế phẩm tương ứng khoảng 0,200 g cloramphenicol hòa tan trong *nước* vừa đủ 500,0 ml. Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch trên pha loãng với *nước* thành 100,0 ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 276 nm, dùng *nước* làm mẫu trắng.
Tính hàm lượng cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, trong một đơn vị chế phẩm theo A (1 %, 1 cm). Lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cloramphenicol ở bước sóng 276 nm.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
1000 mg, tính theo cloramphenicol.

DUNG DỊCH CLORHEXIDIN GLUCONAT
Chlorhexidini digluconatis solutio



$C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}.2C_6H_{12}O_7$ P.t.l: 898,0

Dung dịch clorhexidin gluconat là dung dịch trong nước của 1,1'-(hexan-1,6-diyl)bis [5-(4-clorophenyl)-biguanid] di-D-gluconat, phải chứa từ 19,0 % đến 21,0 % $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}.2C_6H_{12}O_7$.

Tính chất
Chất lỏng gần như không màu hoặc có màu vàng nhạt. Có thể trộn lẫn với nước, tan trong aceton và 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): Lấy 1 ml chế phẩm, thêm 40 ml *nước*, làm lạnh trong nước đá, kiềm hóa bằng cách vừa khuấy vừa thêm từng giọt *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)*, với chỉ thị là *giấy vàng titan (TT)*, sau đó thêm dư 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)*. Lọc, rửa tủa thu được với *nước* tới khi dịch rửa hết tính kiềm, kết tinh lại tủa bằng ethanol 70 % (tt/tt) rồi sấy khô ở 100 °C đến 105 °C. Phổ hấp thụ hồng ngoại của tủa thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của clorhexidin chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Ethyl acetat - amoniac đậm đặc - nước - ethanol 96 % (10 : 10 : 30 : 50).
Dung dịch thử: Pha loãng 10,0 ml chế phẩm với *nước* thành 50 ml.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg calci gluconat chuẩn trong 1 ml *nước*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên trên bản mỏng 5 µl các dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 10 cm. Sấy khô bản mỏng ở 100 °C trong 20 min, để nguội và phun *dung dịch kali dicromat 5 % trong dung dịch acid sulfuric 40 %.* Sau 5 min quan sát các vết trên bản mỏng. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử, có cùng màu sắc, vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm 40 ml *nước*, làm lạnh trong nước đá, kiềm hóa bằng cách vừa khuấy vừa thêm từng giọt *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)*, với chỉ thị là *giấy vàng titan (TT)*, sau đó thêm dư 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)*. Lọc, rửa tủa thu được với *nước* tới khi dịch rửa hết tính kiềm, kết tinh lại tủa bằng ethanol 70 % (tt/tt) rồi sấy khô ở 100 °C đến 105 °C. Tủa thu được nóng chảy (Phụ lục 6.7) trong khoảng từ 132 °C đến 136 °C.

D. Lấy 0,05 ml chế phẩm, thêm 5 ml *dung dịch cetrimid 1 %*, 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)* và 1 ml *nước brom (TT)*, màu đỏ thẫm được tạo thành.

Tỷ trọng

1,06 đến 1,07 (Phụ lục 6.5). Phương pháp dùng picnomet.

pH

Pha loãng 5,0 ml chế phẩm thành 100 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)*. Dung dịch thu được phải có pH từ 5,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Cloroanilin

Không được quá 0,25 %.

Pha loãng 2,0 ml chế phẩm thành 100 ml bằng *nước*. Lấy 10 ml dung dịch thu được, thêm 2,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và pha loãng hỗn hợp với *nước* thành 20 ml thu được dung dịch thử. Lần lượt thêm nhanh và lắc mạnh sau mỗi lần thêm các dung dịch sau: 0,35 ml *dung dịch natri nitrit 10 % (TT)*, 2 ml *dung dịch amoni sulfamat 5 %*, 5 ml *dung dịch naphthyl ethylendiamin dihydroclorid 0,1 %*, 1 ml *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng hỗn hợp thành 50 ml với *nước*, để yên 30 min. Màu lam đỏ của dung dịch tạo thành không được đậm hơn màu của dung dịch được chuẩn bị đồng thời và tương tự như dung dịch thử, nhưng thay 20 ml dung dịch thử bằng hỗn hợp gồm 10 ml dung dịch cloroanilin 0,010 g/l trong *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và 10 ml *nước*.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Pha động: Hòa tan 2,0 g *natri octansulfonat* trong hỗn hợp gồm 120 ml *acid acetic băng (TT)*, 270 ml *nước* và 730 ml *methanol (TT)*.

Dung dịch thử: Pha loãng 5,0 ml dung dịch chế phẩm thành 50,0 ml với pha động. Hút chính xác 5,0 ml dung dịch tạo thành và pha loãng bằng pha động thành 50,0 ml.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 3,0 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 50 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 15 mg clorhexidin chuẩn để thử hiệu năng trong pha động vừa đủ 10 ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột bằng pha động ít nhất 1 h để cho cột ổn định. Tiêm dung dịch đối chiếu (1), điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ thu được ít nhất bằng 50 % của thang đo.

Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ thu được giống với sắc ký đồ mẫu của clorhexcidin chuẩn để thử hiệu năng, trong đó các pic tạp chất A (1-(4-clorophenyl)-5-[6-(3-cyanoguanidino)-hexyl]biguanid) và pic tạp chất B ([[[6-[5-(4-cloro-phenyl) guanidino]hexyl]-amino]iminomethyl]-ure) ra trước pic clorhexidin. Nếu cần có thể điều chỉnh nồng độ acid acetic trong pha động (tăng nồng độ acid sẽ làm giảm thời gian lưu).

Tiến hành sắc ký các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2). Đối với các dung dịch đối chiếu (1) và (2), tiến hành sắc ký tới khi clorhexidin rửa giải hoàn toàn. Thời gian chạy đối với dung dịch thử gấp 6 lần thời gian lưu của pic clorhexidin.

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

Tổng diện tích của tất cả các pic, trừ pic chính, không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (3,0 %).

Loại bỏ những pic có thời gian lưu nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần thời gian lưu của pic chính và những pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Định lượng

Xác định tỷ trọng của chế phẩm (Phụ lục 6.5). Cân 1,00 g chế phẩm vào cốc có mỏ dung tích 250 ml và thêm 50 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 22,44 mg $C_{34}H_{54}Cl_2N_{10}O_{14}$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Sát trùng.

Chế phẩm

Dung dịch rửa, dung dịch súc miệng, gel hỗn hợp clorhexidin và lidocain, gel hỗn hợp clorhexidin và lignocain.

CLOROFORM
Chloroformium
Tricloromethan

$CHCl_3$ P.t.l: 119,4

Cloroform là tricloromethan có thể chứa 1,0 % đến 2,0 % ethanol hoặc 50 mg amylen trong một lít.

Tính chất
Chất lỏng không màu, dễ bay hơi. Khó tan trong nước, trộn lẫn được với ethanol, ether, các dầu béo, tinh dầu và đa số các dung môi hữu cơ theo mọi tỷ lệ.

Định tính
Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm được xác định sau khi đã rửa chế phẩm với *nước* và làm khan bằng *natri sulfat khan (TT)* phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của cloroform.

Khoảng chưng cất
Không được quá 5,0 % (tt/tt) chưng cất được dưới 60 °C và phần còn lại chưng cất được ở nhiệt độ 60 °C đến 62 °C (Phụ lục 6.8).

Khối lượng riêng
Từ 1,474 g/ml đến 1,479 g/ml (Phụ lục 6.5).

Giới hạn acid - kiềm
Dung dịch S: Lắc 10,0 ml chế phẩm với 20,0 ml *nước* vừa đun sôi để nguội trong 3 min. Để phân lớp, lấy lớp nước. Lấy 5,0 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml *dung dịch quỳ (TT)* trung tính. Màu của dung dịch này phải giống màu thu được khi thêm 0,1 ml *dung dịch quỳ (TT)* trung tính vào 5,0 ml *nước* vừa đun sôi để nguội.

Clorid
Lấy 5,0 ml dung dịch S, thêm 5,0 ml *nước* và 0,2 ml *dung dịch bạc nitrat 5 % (TT)*. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2).

Clor tự do
Lấy 10,0 ml dung dịch S, thêm 1 ml *dung dịch kẽm iodid 5,0 % (TT)* và 0,1 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)*. Dung dịch không được có màu xanh.

Aldehyd
Lắc 5,0 ml chế phẩm với 5 ml *nước* và 0,2 ml *dung dịch kali tetraiodomercurat kiềm (TT)*, trong ống nghiệm có nắp. Để chỗ tối 15 min. Cả 2 lớp không được có màu, hoặc chỉ được có màu vàng nhạt.

Các hợp chất clor khác
Lắc 20,0 ml chế phẩm trong 5 min với 10,0 ml *acid sulfuric (TT)* trong bình có nút mài đã tráng trước bằng *acid sulfuric (TT)*. Để chỗ tối 30 min. Bỏ lớp acid. Lắc 15 ml lớp cloroform ở trên với 30,0 ml *nước* trong bình có nút mài trong 3 min. Để phân lớp. Cho vào lớp *nước* 0,2 ml *dung dịch bạc nitrat 5 % (TT)*. Để chỗ tối 5 min. Dung dịch không được đục.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Dung dịch (1): Chứa 0,2 % *carbon tetraclorid* (tt/tt); 0,2 % *1,1,1-tricloroethan* (chất chuẩn nội) (tt/tt); 0,2 % *diclorometh*an (tt/tt); 0,2 % *ethanol* (tt/tt); 0,5 % *bromoclorometh*an (tt/tt) và 0,2 % chế phẩm (tt/tt) trong *propan-1-ol*.
Dung dịch (2): Chế phẩm.
Dung dịch (3): Chứa *1,1,1-tricloroethan* (chất chuẩn nội) 0,2 % (tt/tt) pha trong chế phẩm.
Dung dịch (4): Là *propan-1-ol*.
Điều kiện sắc ký:
Cột thủy tinh (4 m × 3,0 mm) được nhồi bằng *kieselguhr* đã được rửa bằng acid (từ 60 mesh đến 100 mesh) và được bao bằng *di-2-cyanoethyl ether* 15 % (kl/kl).
Khí mang: *Nitrogen dùng cho sắc ký khí*, lưu lượng 30 ml/min.
Nhiệt độ: Cột ở 40 °C, buồng tiêm ở 100 °C.
Detector ion hóa ngọn lửa ở 100 °C.
Thể tích tiêm: 0,1 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch (1):
Tính phù hợp của hệ thống: Phép thử chỉ có giá trị khi hiệu lực cột, được xác định trên pic cloroform thu được trên sắc ký đồ của dung dịch (1), có số đĩa lý thuyết lớn hơn 700 đĩa trên một mét và tổng số số đĩa lý thuyết lớn hơn 2500.
Các pic trên sắc ký đồ của dung dịch (1) được rửa giải theo thứ tự là: Carbon tetraclorid; 1,1,1-tricloroethan; diclorometh*an*; cloroform; ethanol; bromoclorometh*an*; propan-1-ol (dung môi).
Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch (4) để loại trừ ảnh hưởng của các pic phụ từ dung môi lên các pic trên sắc ký đồ của dung dịch (1).
Tiến hành sắc ký với dung dịch (3), trên sắc ký đồ thu được: Tỉ lệ diện tích của các pic carbon tetraclorid, diclorometh*an*, bromoclorometh*an* với diện tích pic 1,1,1-tricloroethan (chất chuẩn nội) không được lớn hơn các tỉ lệ này trên sắc ký đồ của dung dịch (1) và tỉ lệ của diện tích bất kì pic phụ nào khác rửa giải trước pic dung môi (ngoại trừ pic ethanol) so với diện tích pic 1,1,1-tricloroethan (chất chuẩn nội) cũng không được lớn hơn tỉ lệ diện tích pic cloroform so với diện tích pic 1,1,1-tricloroethan (chất chuẩn nội) trên sắc ký đồ của dung dịch (1).
Tính hàm lượng phần trăm theo thể tích của từng tạp chất xác định ở trên và của từng tạp chất khác được coi là có đáp ứng như cloroform.
Tổng hàm lượng của tất cả các tạp chất không được quá 1,0 % (tt/tt).
Ghi chú:
Tạp chất A: Carbon tetraclorid.
Tạp chất B: Diclorometh*an*.
Tạp chất C: Bromoclorometh*an*.

Ethanol
Phép thử áp dụng cho cloroform có chứa ethanol.
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

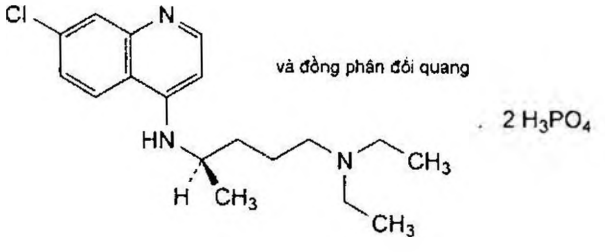
Dung dịch (1): Chứa 1,0 % *ethanol tuyệt đối* (tt/tt) và 1,0 % *propan-1-ol* (chất chuẩn nội) (tt/tt) trong *nước*.
Dung dịch (2): Là chế phẩm.
Dung dịch (3): Chứa 1,0 % chất chuẩn nội (tt/tt) pha trong chế phẩm.
Tính phù hợp của hệ thống: Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch (2), chiều cao của đáy hõm phân tách pic ethanol và pic cloroform phải nhỏ hơn 15 % chiều cao của pic ethanol.
Tính hàm lượng phần trăm của ethanol từ diện tích của pic ethanol và diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ dung dịch (1) và (3).

Chất không bay hơi
Không được quá 0,004 %.
Lấy 25,0 ml chế phẩm cho vào cốc thủy tinh đã cân bì sẵn. Bốc hơi cách thủy đến khô. Sấy cắn ở 105 °C đến khối lượng không đổi. Khối lượng cắn không được quá 1 mg.

Bảo quản
Trong lọ thủy tinh tối màu nút kín. Để chỗ mát, tránh ánh sáng.

Nhãn
Nhãn phải ghi rõ là chứa ethanol hay amylen.

CLOROQUIN PHOSPHAT
Cloroquini phosphas
Cloroquin diphosphat, nivaquin phosphat, aralen



$C_{18}H_{26}ClN_3.2H_3PO_4$ P.t.l: 515,9

Cloroquin phosphat là (*RS*)-4-(7-cloro-4-quinolylamino) pentyldiethylamin diphosphat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{18}H_{26}ClN_3.2H_3PO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, không mùi, vị đắng, dễ biến màu khi để ngoài ánh sáng, dễ hút ẩm.
Dễ tan trong nước, rất khó tan trong cloroform, ethanol 96 %, ether và methanol. Tồn tại ở 2 dạng, một dạng chảy ở khoảng 195 °C và dạng khác chảy ở khoảng 218 °C.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, D.
Nhóm II: B, C, D.

A. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *nước*, thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, chiết 2 lần, mỗi lần với 20 ml *methylen clorid (TT)*. Rửa dịch methylen clorid với *nước*, làm khan bằng *natri sulfat khan (TT)*, làm bay hơi đến khô và hòa cắn trong 2 ml *methylen clorid (TT)*.
Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của dung dịch này phải giống phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của dung dịch thu được từ 80 mg cloroquin sulfat chuẩn với cách chuẩn bị tương tự.
B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch chế phẩm 0,001 % trong *nước* ở bước sóng từ 210 nm đến 370 nm cho các cực đại hấp thụ lần lượt ở 220 nm, 235 nm, 256 nm, 329 nm và 342 nm. A (1 %, 1 cm) tương ứng lần lượt là 600 đến 660; 350 đến 390; 300 đến 330; 325 đến 355 và 360 đến 390.
C. Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 20 ml *nước*, thêm 5 ml *dung dịch acid picric (TT)* sẽ xuất hiện tủa vàng. Lọc và rửa tủa lần lượt với *nước*, *ethanol 96 % (TT)* và *methylen clorid (TT)*. Tủa này có điểm chảy từ 206 °C đến 209 °C (Phụ lục 6.7).
D. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *nước*, thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, chiết 2 lần, mỗi lần với 10 ml *methylen clorid (TT)*. Lớp nước sau khi được acid hóa bằng *acid nitric (TT)* cho phản ứng của phosphat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VN_5 hay VL_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)*, pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.
pH của dung dịch S phải từ 3,8 đến 4,3 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Cloroform - cyclohexan - diethylamin (50 : 40 : 10).
Dung dịch thử: Dung dịch 5,0 % chế phẩm trong *nước*.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch 0,050 % chế phẩm trong *nước*.
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch 0,025 % chế phẩm trong *nước*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất cứ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử cũng không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) và không có quá một vết đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 10 ml *nước*, thêm 5 ml *dung dịch amoniac 13,5 M (TT)* và lắc với 40 ml *methylen clorid (TT)*. Lọc lấy lớp nước, trung hòa dịch lọc bằng *acid acetic băng (TT)*, đun nóng trên cách thủy để loại hết methylen clorid, làm lạnh và pha loãng với *nước* vừa đủ 20 ml. Lấy 12 ml dung dịch này tiến hành theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 2,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Định lượng
Cân 0,200 g chế phẩm, hòa tan trong 50 ml *acid acetic khan (TT)*, thêm 2 giọt *dung dịch tím tinh thể (TT)*. Định lượng bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* cho tới khi dung dịch chuyển sang màu xanh lục hoặc có thể xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 25,79 mg $C_{18}H_{26}ClN_3.2H_3PO_4$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Trị sốt rét.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, viên bao đường, viên nén.

VIÊN NÉN CLOROQUIN PHOSPHAT
Tabellae Chloroquini phosphatis

Là viên nén chứa cloroquin phosphat.
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 cloroquin phosphat, $C_{18}H_{26}ClN_3.2H_3PO_4$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 15 mg cloroquin phosphat trong 100 ml *nước*, trộn đều và lọc. Pha loãng 5 ml dịch lọc thành 100 ml với *nước*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ của dung dịch cloroquin phosphat chuẩn có nồng độ tương đương, được chuẩn bị bằng cách hòa tan một lượng thích hợp cloroquin phosphat chuẩn trong *nước* và đo đồng thời. Tỷ số độ hấp thụ A_{343}/A_{329} phải từ 1,00 đến 1,15.
B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 20 mg cloroquin phosphat với 20 ml *nước*, lọc. Thêm 5 ml *dung dịch acid picric 1 % (TT)*, có tủa màu vàng. Lọc hút chân không qua màng lọc 0,45 µm và rửa tủa với *nước* đến khi nước rửa không màu. Làm khô tủa trong bình hút ẩm có chứa silica gel. Tủa thu được phải có điểm chảy (Phụ lục 6.7) từ 205 °C đến 210 °C.
C. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic cloroquin phosphat trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.
D. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g cloroquin phosphat, thêm 25 ml *nước*, lắc, lọc. Thêm vào dịch lọc 2,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)* và chiết 3 lần, mỗi lần với 10 ml *ether (TT)*. Lớp nước, sau khi trung tính bằng *dung dịch acid nitric loãng (TT)*, cho phản ứng của phosphat (Phụ lục 8.1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cách khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với *nước* để thu được dung dịch có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ của dung dịch thử ở bước sóng cực đại khoảng 343 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *nước*. So sánh với dung dịch cloroquin phosphat chuẩn có cùng nồng độ pha trong *nước*.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng cloroquin phosphat, $C_{18}H_{26}ClN_3.2H_3PO_4$, 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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: Cloroform - cyclohexan - diethylamin (50 : 40 : 10).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên có chứa khoảng 1 g cloroquin phosphat, thêm 20 ml *nước*, lắc 30 min, ly tâm và dùng lớp chất lỏng ở trên, nếu cần thì lọc qua phễu thủy tinh xốp.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 ml dung dịch thử với *nước* thành 100 ml.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 25 ml dung dịch đối chiếu (1) với *nước* thành 50 ml.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 12 cm, lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí và quan sát dưới đèn 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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và không có quá một vết đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

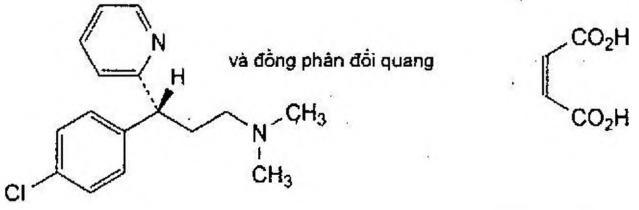
Pha động: Dung dịch đệm - methanol (78 : 22).
Dung dịch đệm: Hòa tan 13,6 g *kali dihydrophosphat(TT)* trong 2 lít *nước*.Thêm 2,0 ml *acid percloric (TT)*, trộn đều và điều chỉnh tới pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch cloroquin phosphat chuẩn 0,015 % trong *nước*.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 15 mg cloroquin phosphat chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml *nước*, lắc siêu âm trong 20 min, bổ sung *nước* đến định mức. Lắc đều, lọc.
Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa cloroquin phosphat chuẩn 0,015 % và amodiaquin hydroclorid chuẩn 0,015 % trong *nước*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 224 nm.
Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Thời gian lưu tương đối của cloroquin phosphat là 1 và amodiaquin là 1,3; độ phân giải giữa amodiaquin và cloroquin phosphat không nhỏ hơn 1,5; hệ số đối xứng của cả hai pic không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng cloroquin phosphat, $C_{18}H_{26}ClN_3.2H_3PO_4$, trong viên dựa vào diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{26}ClN_3.2H_3PO_4$ của cloroquin phosphat chuẩn.

Bảo quản
Đựng trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống sốt rét.

Hàm lượng thường dùng
50 mg, 500 mg.

CLORPHENIRAMIN MALEAT
Chlorpheniramini maleas



$C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ P.t.l: 390,9

Clorpheniramin maleat là (3*RS*)-3-(4 clorophenyl)-*N*,*N*-dimethyl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amin hydrogen (*Z*)-butendioat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của clorpheniramin maleat chuẩn.
B. Điểm chảy: Từ 130 °C đến 135 °C (Phụ lục 6.7).
C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực
Từ -0,10° đến +0,10°.
Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Acetonitril - dung dịch đệm pH 3,0* (20 : 80).
Dung dịch đệm pH 3,0: Dung dịch *amoni dihydrophosphat (TT)* 0,857 % được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.
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 5 mg tạp chất C chuẩn của clorpheniramin trong 5 ml dung dịch thử và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 20 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg *2,2'-dipyridylamin (TT)* (tạp chất B) trong pha động và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan tạp chất A chuẩn của clorpheniramin có trong 1 lọ chuẩn trong 2 ml dung dịch thử, siêu âm trong 5 min.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.
Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của clorpheniramin.

Thời gian lưu tương đối so với clorpheniramin (thời gian lưu khoảng 11 min): Acid maleic khoảng 0,2; tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất D 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 C với pic của clorpheniramin ít nhất là 1,5.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 1,5; tạp chất B là 1,4.
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).
Tạp chất B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).
Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,2 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 không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %); bỏ qua pic của mẫu trắng và acid maleic.
Ghi chú:
Tạp chất A: 2-(4-lorophenyl)-4-(dimethylamino)-2-[2-(dimethylamino) ethyl]butannitril.
TạpchấtB:*N*-(Pyridin-2-yl)pyridin-2-amin(2,2`-dipyridylamin).
Tạp chất C: (3*RS*)-3-(4-Clorophenyl)-*N*-methyl-3-(pyridin-2-yl) propan-1-amin.
Tạp chất D: (2*RS*)-2-(4-Clorophenyl)-4-(dimethylamino)-2-(pyridin-2-yl)butannitril.

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 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; 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 khoảng 0,150 g chế phẩm trong 25 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 19,54 mg $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Đối kháng thụ thể histamin H_1.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN CLORPHENIRAMIN
Tabellae Chlorpheniramini

Là viên nén chứa clorpheniramin maleat.
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 clorpheniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, 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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: Dung dịch acid acetic 1 M - methanol - ethyl acetat (20 : 30 : 50)
Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 5 mg clorpheniramin maleat với *cloroform (TT)*, lọc, bay hơi dịch lọc đến khô. Hòa tan cắn trong 1 ml *cloroform (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch clorpheniramin maleat chuẩn 0,5 % trong *cloroform (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Phun *thuốc thử kali iodobismuthat loãng (TT)* lên bản mỏng. Vết chính thu được 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 mục Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho hai pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Diethylamin - cloroform - cyclohexan (10 : 40 : 50)
Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 50 mg clorpheniramin maleat với *cloroform (TT)*, lọc, bay hơi dịch lọc đến khô. Hòa tan cắn trong 1 ml *cloroform (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử với *cloroform (TT)* thành 500 thể tích.

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 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. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %). Bỏ qua các vết tại điểm xuất phát.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cách khuấy.
Môi trường hòa tan: Pha loãng 2,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT)* với *nước* thành 250 ml.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Đo độ hấp thụ của dịch lọc thu được ở bước sóng 264 nm. Tính lượng clorpheniramin maleat đã hòa tan theo A (1 %,1 cm), lấy 217 là giá trị A (1 %, 1 cm) của clorpheniramin maleat ở bước sóng 264 nm.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng clorpheniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, 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)
Dung dịch chuẩn và điều kiện sắc ký như phần Định lượng.
Dung dịch thử: Lấy một viên cho vào bình định mức dung tích 25 ml nếu là viên có hàm lượng 2 mg hoặc bình định mức dung tích 50 ml nếu là viên có hàm lượng 4 mg, thêm 20 ml pha động, lắc đến khi viên rã hoàn toàn, thêm pha động đến vạch, lắc kỹ và lọc.

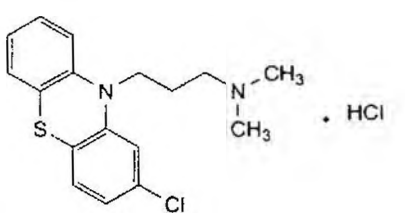
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Hòa tan 11,5 g *amoni dihydrophosphat (TT)* trong *nước*, thêm 1 ml *acid phosphoric (TT)* và pha loãng với *nước* thành 1000 ml.
Pha động: *Acetonitril - dung dịch đệm* (20 : 80). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng clorpheniramin maleat chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,08 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 khoảng 4 mg clorpheniramin maleat vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động và lắc siêu âm khoảng 10 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch và trộn đều. Lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 262 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Thứ tự rửa giải lần lượt là acid maleic, clorpheniramin. Phép thử chỉ có giá trị khi số đĩa lý thuyết tính trên pic clorpheniramin không nhỏ hơn 4000.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng clorpheniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, có trong viên dựa vào diện tích pic clorpheniramin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ trong clorpheniramin maleat chuẩn.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng histamin.

Hàm lượng thường dùng
2 mg, 4 mg.

CLORPROMAZIN HYDROCLORID
Chlorpromazini hydrochloridum



$C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$ P.t.l: 355,3

Clorpromazin hydroclorid là 3-(2-cloro-10*H*-phenothiazin-10-yl)-*N*,*N*-dimethylpropan-1-amin hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, tính theo chế phẩm đã được làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, đa hình. Bị phân hủy khi tiếp xúc với ánh sáng và không khí.
Rất dễ tan trong nước, dễ tan 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 clorpromazin hydroclorid chuẩn. Xác định bằng dung dịch chế phẩm 6,0 % trong *methylen clorid (TT)*, sử dụng cốc đo dày 0,1 mm.
B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 500,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng

5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Ở dải bước sóng từ 230 nm đến 340 nm, dung dịch thu được có 2 cực đại hấp thụ ở bước sóng 254 nm và 306 nm. A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 254 nm từ 890 đến 960. (Chú ý: Chuẩn bị các dung dịch dưới ánh sáng dịu và đo ngay).

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

Bản mỏng: Kieselguhr G tráng sẵn. Thấm ướt bản mỏng bằng cách đặt bản mỏng vào bình kín chứa dung dịch 10 % (tt/tt) *phenoxylethanol (TT)* và 5 % *macrogol 300 (TT)* trong *aceton (TT)* sao cho bản mỏng ngập 5 mm. Khi dung dịch thấm lên đến ít nhất 17 cm tính từ mép dưới lấy bản mỏng ra để tiến hành sắc ký ngay lập tức. Tiến hành triển khai sắc ký cùng chiều với chiều thấm ướt.

Dung môi khai triển: Hỗn hợp chứa 50 ml *ether dầu hỏa (khoảng sôi 50 °C - 70 °C) (TT)* và 1 ml *diethylamin (TT)* bão hòa *phenoxyethanol (TT)* (thêm 3 - 4 ml *phenoxyethanol (TT)* vào hỗn hợp dung dịch trên lắc đến khi có độ đục đồng nhất, gạn bỏ phần phenoxyethanol thừa).

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg clorpromazin hydroclorid chuẩn trong *cloroform (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký trong điều kiện tránh ánh sáng tới khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm trong vài phút. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, huỳnh quang và kích thước.

Phun *dung dịch acid sulfuric 10 % trong ethanol (TT)*, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng màu với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu và ổn định trong khoảng ít nhất 20 min như vết đối chiếu.

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

pH

Dung dịch chế phẩm 10 % trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* có pH 3,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng và đo pH của dung dịch ngay sau khi pha.

Tạp chất F

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.

Dung môi khai triển: *Aceton - dimethylamin - cyclohexan* (10 : 10 : 80).

Hỗn hợp dung môi: *Diethylamin - methanol* (5 : 95).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan tạp chất F chuẩn của clorpromazin có trong 1 lọ chuẩn vào 2 ml hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 300 µl dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 0,10 chế phẩm vào hỗn hợp dung môi, thêm 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3). Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng. Để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Giá trị R_f của tạp chất F khoảng 0,5, của clorpromazin khoảng 0,6. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3) vết của tạp chất F và clorpromazin tách rõ ràng.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết tương ứng với tạp chất F không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

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: Trộn 0,2 thể tích *thiodiethylen glycol (TT)* với 50 thể tích *acetonitril (TT)* và 50 thể tích của dung dịch *acid trifluoroacetic* 0,5 % (tt/tt) đã được điều chỉnh đến pH 5,3 bằng *tetramethylendiamin (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 4 mg tạp chất D chuẩn của clorpromazin trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Thêm 1 ml dung dịch thử vào 1 ml dung dịch thu được và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 4,0 mg tạp chất A chuẩn của clorpromazin trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 4 mg promazin hydroclorid chuẩn (tạp chất C) và 4 mg tạp chất E chuẩn của clorpromazin trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactived octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của clorpromazin.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A; sử dụng sắc

ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất C và tạp chất E; sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất D.
Thời gian lưu tương đối so với clorpromazin (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 0,7; tạp chất D khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 3,4.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất D với pic của clorpromazin ít nhất là 2,0.
Giới hạn:
Tạp chất B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).
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 (3) (0,15 %).
Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,15 %).
Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).
Tổng hàm lượng của tất cả các tạp chất không được quá 1,0 %.
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: 3-(2-cloro-10*H*-phenothiazin-10-yl)-*N*,*N*-dimethylpropan-1-amin *S*-oxyd (clorpromazin sulfoxyd).
Tạp chất B: *N*-[3-(2-cloro-10*H*-phenothiazin-10-yl)propyl]-*N*,*N*',*N*'-trimethylpropan-1,3-diamin.
Tạp chất C: 3-(10*H*-phenothiazin-10-yl)-*N*,*N*-dimethylpropan-1-amin (promazin).
Tạp chất D: 3-(2-cloro-10*H*-phenothiazin-10-yl)-*N*-methylpropan-1-amin (desmethylclorpromazin).
Tạp chất E: 2-cloro-10*H*-phenothiazin.
Tạp chất F: 3-(4-cloro-10*H*-phenothiazin-10-yl)-*N*,*N*-dimethylpropan-1-amin.

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Dung môi: *Nước.*
Lấy 0,25 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 8. Dùng 0,25 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; 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 hỗn hợp gồm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* và 50 ml *ethanol 96 % (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). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* thêm vào giữa hai điểm uốn.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 35,53 mg $C_{17}H_{20}Cl_2N_2S$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống loạn thần; đối kháng thụ thể dopamin.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, dung dịch uống, viên nén.

THUỐC TIÊM CLORPROMAZIN HYDROCLORID
Injectio Chlorpromazini hydrochloridi

Là dung dịch vô khuẩn của clorpromazin hydroclorid 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 clorpromazin hydroclorid, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu hoặc gần như không màu.

Định tính
A. Lấy một thể tích thuốc tiêm tương ứng với 0,1 g clorpromazin hydroclorid, thêm 20 ml *nước* và 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT).* Lắc đều và chiết với 25 ml *ether (TT).* Rửa lớp ether 2 lần, mỗi lần với 5 ml *nước.* Lọc dịch chiết ether qua *natri sulfat khan (TT),* bay hơi dịch chiết ether. Hòa cắn thu được trong 1 ml *cloroform (TT).* Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của dung dịch thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của clorpromazin.
B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử (trong phần Định lượng) ở khoảng bước sóng từ 220 đến 340 nm phải có 2 cực đại hấp thụ ở 254 nm và 306 nm.
C: Chế phẩm phải cho phản ứng của clorid (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 4,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Cyclohexan - aceton - diethylamin (80 : 10 : 10).
Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích thích hợp thuốc tiêm, nếu cần, với hỗn hợp *methanol - diethylamin* (95 : 5)

để được dung dịch chứa clorpromazin hydroclorid 0,5 %.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 20 thể tích bằng hỗn hợp *methanol - diethylamin* (95 : 5).
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích bằng hỗn hợp *methanol - diethylamin* (95 : 5).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ một vết phụ nào ngoài vết chính không được có màu đậm hơn màu của vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) và không có quá 1 vết phụ có màu đậm hơn màu của vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2).

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)
Không được quá 6,9 EU trong 1 mg clorpromazin hydroclorid.

Định lượng
Tiến hành phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng.
Hòa loãng một thể tích thích hợp thuốc tiêm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để được dung dịch có nồng độ clorpromazin hydroclorid khoảng 0,0005 %. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 254 nm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng clorpromazin hydroclorid, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, trong chế phẩm theo A (1 %, 1 cm). Lấy 915 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 254 nm.

Bảo quản
Để nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống loạn thần, chống nôn, chống rối loạn vận động.

Hàm lượng thường dùng
25 mg/ml.

VIÊN NÉN CLORPROMAZIN HYDROCLORID
Tabellae Chlorpromazini hydrochloridi

Là viên nén bao chứa clorpromazin hydroclorid.
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 clorpromazin hydroclorid, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 40 mg clorpromazin hydroclorid, thêm 10 ml *nước* và 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)*. Lắc đều và chiết với 15 ml *ether (TT)*. Rửa lớp ether 2 lần, mỗi lần với 5 ml *nước*. Lọc dịch chiết ether qua *natri sulfat khan (TT)*, bay hơi dịch chiết ether. Hòa cắn thu được trong 0,4 ml *cloroform (TT)*. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của dung dịch thu được phải phù hợp với phổ đối chiếu của clorpromazin.
B. Phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử (trong phần Định lượng) ở khoảng bước sóng từ 220 đến 340 nm phải có 2 cực đại hấp thụ ở 254 nm và 306 nm.
C. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 25 mg clorpromazin hydroclorid với 25 ml *nước*. Lọc, dịch lọc cho phản ứng của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Tạp chất liên quan
Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Cyclohexan - aceton - diethylamin (80 : 10 : 10).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên đã nghiền nhỏ tương ứng với 0,1 g clorpromazin hydroclorid với 10 ml hỗn hợp *methanol - diethylamin* (95 : 5), lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích bằng hỗn hợp *methanol - diethylamin* (95 : 5).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm, lấy bản mỏng ra 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 (không kể vết còn lại ở điểm xuất phát) không được đậm màu hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc và pha loãng một thể tích thích hợp dịch lọc với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để được dung dịch có nồng độ clorpromazin hydroclorid khoảng 0,0005 %. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 254 nm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng clorpromazin hydroclorid, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, được hòa tan, lấy 915 là giá trị A (1 %, 1 cm) của clorpromazin hydroclorid trong môi trường hòa tan ở cực đại hấp thụ 254 nm.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng clorpromazin hydroclorid, $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng
Thực hiện trong điều kiện tránh ánh sáng.
Cân 20 viên, loại bỏ lớp vỏ bao nếu cần, tính khối lượng trung bình của viên, nghiền mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 25 mg clorpromazin hydroclorid cho vào bình định mức 250 ml. Thêm khoảng 150 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, lắc khoảng 15 min, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đến vạch, trộn đều. Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, hút chính xác 5 ml dịch lọc, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vừa đủ 100,0 ml. Đo ngay độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch này ở bước sóng cực đại 254 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Tính hàm lượng clorpromazin hydroclorid, $C_{17}H_{19}ClN_2S$. HCl, trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 915 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại hấp thụ 254 nm.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống loạn thần, chống nôn, chống rối loạn vận động.

Hàm lượng thường dùng
10 mg và 25 mg.

CLOTRIMAZOL
Clotrimazolum



$C_{22}H_{17}ClN_2$ P.t.l: 344,8

Clotrimazol là 1-[(2-clorophenyl)diphenylmethyl]-1*H*-imidazol, phải chứa từ 98,5 % đến 100,5 % $C_{22}H_{17}ClN_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc vàng nhạt. Thực tế không tan trong nước, tan trong ethanol 96 % và methylen clorid.

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 clotrimazol chuẩn.
B. Điểm chảy: Từ 141 °C đến 145 °C (Phụ lục 6.7).
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Amoniac 18 M - propanol - toluen (0,5 : 10 : 90).
Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg clotrimazol chuẩn trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
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 2/3 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 phải tương tự với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và kích thước.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Hòa tan 1,0 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 0,5 g *tetrabutylamoni hydrosulfat (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.
Pha động B: Acetonitril (TT_1).
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *acetonitril* (TT_1) 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 100,0 ml bằng *acetonitril* (TT_1). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *acetonitril* (TT_1).
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan clotrimazol chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A, B và F) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml *acetonitril* (TT_1).
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg imidazol chuẩn (tạp chất D) và 5,0 ml tạp chất E chuẩn của clotrimazol trong *acetonitril* (TT_1) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng *acetonitril* (TT_1).
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel hình cầu dùng cho sắc ký* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 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 - 3	75	25
3 - 25	75 → 20	25 → 80
25 - 30	20	80

Thời gian lưu tương đối so với clotrimazol (thời gian lưu khoảng 12 min): Tạp chất D khoảng 0,1; tạp chất F khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,1; tạp chất E khoảng 1,5; tạp chất A khoảng 1,8.

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 F với pic của clotrimazol ít nhất là 1,5; sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải giống với sắc ký đồ cung cấp kèm theo clotrimazol chuẩn dùng để định tính pic.

Giới hạn:

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

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

Tạp chất F: Diện tích pic tạp chất F không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (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 (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

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 (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (2-clorophenyl)diphenylmethanol.

Tạp chất B: 1-[(4-clorophenyl)diphenylmethyl]-1*H*-imidazol.

Tạp chất C: 1-cloro-2-(clorodiphenylmethyl)benzen.

Tạp chất D: Imidazol.

Tạp chất E: (2-chlorophenyl) phenylmethanon (2-clorobenzophenon),

Tạp chất F: 1-(triphenylmethyl)-1*H*-imidazol (descloroclotrimazol).

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 chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6).
Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 80 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, dùng *dung dịch naphtholbenzein (TT)* làm chỉ thị, đến khi màu chuyển từ vàng nâu sang màu xanh lục.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 34,48 mg $C_{22}H_{17}ClN_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống nấm tại chỗ, phổ rộng.

Chế phẩm

Viên đặt, kem thuốc.

KEM CLOTRIMAZOL

Cremoris Clotrimazoli

Là kem bôi da có chứa clotrimazol.

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 clotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, 90,0 % đến 110 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Kem mịn màu trắng sữa, đồng nhất, hầu như không mùi.

Định tính

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

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi khai triển: Lấy *ether ethylic (TT)* cho vào trong bình sắc ký. Sau đó, đặt cốc thủy tinh đựng sẵn 25 ml *amoniac 13,5 M (TT)* vào trong bình sắc ký trên, đậy kín, để bão hòa dung môi.

Dung dịch thử: Lắc một lượng chế phẩm có chứa khoảng 20 mg clotrimazol với 20 ml *ethanol (TT)*. Đặt trên bếp cách thủy cho chế phẩm chảy lỏng, khuấy kỹ để hòa tan hoạt chất. Sau đó đặt vào nước đá trong khoảng 20 min. Lọc lấy dung dịch trong.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch clotrimazol chuẩn 0,1 % trong *ethanol (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi một 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. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 254 nm hoặc phun *thuốc thử Dragendorff (TT)*. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, kích thước và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol - dung dịch dikali hydrophosphat 0,44 %* (70 : 30) (thay đổi tỷ lệ nếu cần).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 30 mg clotrimazol chuẩn, hòa tan trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Cân chính một lượng chế phẩm có chứa khoảng 30 mg clotrimazol vào cốc, thêm 25 ml *ethanol (TT)*, đặt trên bếp cách thủy khuấy cho tan, để lạnh trong nước đá ít nhất 30 min. Gạn và lọc qua giấy lọc đã thấm ướt bằng *ethanol (TT)*. Tiếp tục chiết như trên 2 lần nữa, mỗi lần 10 ml *ethanol (TT)*. Rửa cốc và giấy lọc bằng *ethanol (TT)*. Tập trung các dịch lọc và dịch rửa, thêm *ethanol (TT)* cho vừa đủ 50,0 ml.

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 đến 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 đối với dung dịch chuẩn. Số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 2500. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic clotrimazol trong 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 clotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, 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 $C_{22}H_{17}ClN_2$ trong clotrimazol chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, để ở nơi khô và mát.

Loại thuốc
Thuốc chống nấm tại chỗ, phổ rộng.

Hàm lượng thường dùng
1 % , 3 %.

VIÊN NÉN ĐẶT ÂM ĐẠO CLOTRIMAZOL
Tabellae vaginalis Clotrimazoli

Là viên nén đặt âm đạo có chứa clotrimazol.
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 clotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic clotrimazol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Amoniac - propanol - toluen* (0,5 : 10 : 90).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g clotrimazol với 10 ml *ethanol (TT)*, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch clotrimazol chuẩn 1 % trong *ethanol (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 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 phù hợp về vị trí, kích thước và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

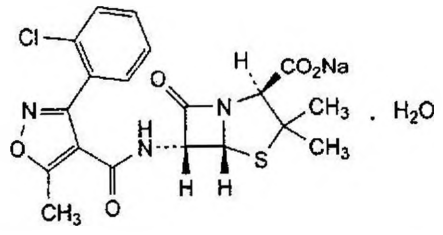
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp 30 thể tích *dung dịch acid phosphoric 0,02 M* và 70 thể tích *methanol (TT)*, điều chỉnh đến pH 7,5 với *dung dịch triethylamin 10 % trong methanol*.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg clotrimazol chuẩn, hòa tan với 70 ml *methanol (TT)* và thêm *dung dịch acid phosphoric 0,02 M* vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng chính xác 1 thể tích dung dịch này thành 5 thể tích với một hỗn hợp gồm 70 thể tích *methanol (TT)* và 30 thể tích *dung dịch acid phosphoric 0,02 M*.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên có chứa khoảng 0,1 g clotrimazol, thêm 50 ml *methanol (TT)*, lắc 20 min, pha loãng thành 250 ml với *methanol (TT)*. Lọc, lấy 10,0 ml dịch lọc, thêm 60 ml *methanol (TT)* và thêm *dung dịch acid phosphoric 0,02 M* vừa đủ 100,0 ml, lọc.
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 215 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 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. Số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 2500.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng clotrimazol, $C_{22}H_{17}ClN_2$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{22}H_{17}ClN_2$ trong clotrimazol chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống nấm tại chỗ, phổ rộng.

Hàm lượng thường dùng
100 mg và 500 mg.

CLOXACILIN NATRI
Cloxacilinum natricum



$C_{19}H_{17}ClN_3NaO_5S.H_2O$ P.t.l: 475,9

Cloxacilin natri là natri (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[3-(2-clorophenyl)-5-methylisoxazol-4yl]carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat monohydrat, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{17}ClN_3NaO_5S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm. Dễ tan trong nước và methanol, tan 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 cloxacilin natri chuẩn. Chuẩn bị mẫu dạng đĩa nén.

B. Tiến hành sắc ký lớp mỏng như mô tả trong phần Định tính các penicilin (Phụ lục 8.2).

C. Tiến hành phản ứng B trong phép thử phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin (Phụ lục 8.3).

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 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 độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) tại bước sóng 430 nm không được quá 0,04.

pH

Từ 5,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +160° đến +169° tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *nước* 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 25 thể tích *acetonitril (TT)* và 75 thể tích *dung dịch kali dihydrophosphat 0,27 % (TT)* đã được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*.

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

Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg cloxacilin natri chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (2) thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg flucloxacilin natri chuẩn và 5 mg cloxacilin natri chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (2), (3).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của cloxacilin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của cloxacilin (pic thứ nhất) với pic của flucloxacilin (pic thứ hai) ít nhất là 2,5.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1):

Diện tích pic của bất kỳ tạp chất nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

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

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (4*S*)-2-[carboxy[[[3-(2-clorophenyl) 5-methylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]methyl]-5,5 dimethylthiazolidin-4-carboxylic (acid peniciloic của cloxacilin).

Tạp chất B: (2*RS*,4*S*)-2-[[[[3-(2-clorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (acid peniloic của cloxacilin).

Tạp chất C: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (acid 6-aminopenicilanic).

Tạp chất D: Acid 3-(2-clorophenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxylic.

Tạp chất E: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[3-(2-clorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (6-APA cloxacilin amid).

N,N-dimethylanilin

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,8 % (kl/kl) (Phụ lục 10.17).

Nước

Từ 3,0 % đến 4,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,20 EU/mg (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm được dự định để sản xuất các dạng thuốc tiêm mà không có các phương pháp thích hợp để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

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 (1).
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cloxacilin natri trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %.
Tính hàm lượng của cloxacilin natri, $C_{19}H_{17}ClN_3NaO_5S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của cloxacilin natri chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, nhiệt độ không được quá 25 °C. Nếu chế phẩm là vô trùng, bảo quản trong bao bì kín, vô trùng.

Nhãn
Phải ghi rõ nếu chế phẩm không có nội độc tố vi khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm
Nang, thuốc tiêm truyền.

NANG CLOXACILIN
Capsulae Cloxacillini

Là nang cứng chứa cloxacilin natri.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau.

Hàm lượng cloxacilin, $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có một pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic cloxacilin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Hòa tan khoảng 50 mg chế phẩm trong 2 ml *nước*, lọc. Acid hóa dịch lọc bằng *dung dịch acid acetic loãng (TT)*, thêm 1 ml *dung dịch magnesi uranyl acetat (TT)*, cọ thành ống nghiệm bằng một đũa thủy tinh nếu cần, sẽ cho tủa kết tinh vàng.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
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:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc bằng pha động để thu được dung dịch thử có nồng độ cloxacilin 0,01 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn, dung dịch thử. Tính hàm lượng cloxacilin đã hòa tan dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng cloxacilin trong cloxacilin natri chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng cloxacilin, $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Nước
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,300 g chế phẩm.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Pha dung dịch *kali dihydrophosphat (TT)* 0,02 M trong *nước*, điều chỉnh đến pH 6,8 bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*.
Pha động: *Dung dịch đệm - acetonitril* (70 : 30).
Dung dịch chuẩn: Pha cloxacilin natri chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ cloxacilin 0,01 %.
Dung dịch thử: Cân 20 nang, xác định khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cloxacilin vào bình định mức 200 ml, thêm 150 ml pha động, lắc để hòa tan và thêm pha động vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc và bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 25,0 ml bằng pha động, trộn đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.
Tốc độ dòng: 1 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 chuẩn. Độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng cloxacilin, $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$, 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 cloxacilin trong cloxacilin natri chuẩn.

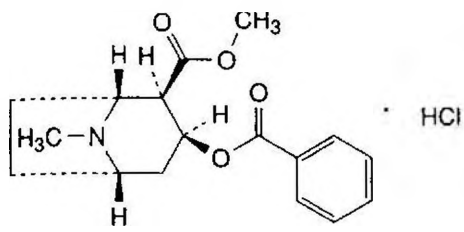
Bảo quản
Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm penicilin.

Hàm lượng thường dùng
250 mg; 500 mg.

COCAIN HYDROCLORID

Cocaini hydrochloridum



$C_{17}H_{21}NO_4.HCl$ P.t.l: 339,8

Cocain hydroclorid là methyl (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-(benzoyloxy)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{17}H_{21}NO_4.HCl$ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng. Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, khó tan trong methylen clorid. Điểm chảy của chế phẩm khoảng 197 °C kèm theo phân hủy.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

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 cocain hydroclorid chuẩn.

B. Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong dải sóng từ 220 nm đến 350 nm có hai cực đại hấp thụ ở bước sóng 233 nm và 273 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng 233 nm là 378 đến 402.

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml *nước*. Thêm 1 ml *dung dịch amoniac loãng (TT)*. Kết tủa trắng tạo thành. Cọ nhẹ thành ống bằng đũa thủy tinh. Tinh thể thu được sau khi rửa bằng *nước* và làm khô trong chân không có điểm chảy từ 96 °C đến 99 °C.

D. Chế phẩm cho phản ứng đặc trưng của clorid (Phụ lục 8.1).

E. Chế phẩm cho phản ứng đặc trưng của alcaloid (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid

Thêm 0,05 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* vào 10 ml dung dịch chế phẩm 2 % trong *nước không có carbon dioxyd (TT)*. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ)* cần dùng để dung dịch chuyển sang màu vàng không quá 0,2 ml.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch chế phẩm 2,0 % trong *nước* phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ -70° đến -73° (tính theo chế phẩm đã làm khô) (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chế phẩm 2,5 % trong *nước* để đo.

Chất hữu cơ lạ

Thêm 2 ml *acid sulfuric đậm đặc (TT)* vào 0,2 g chế phẩm và để yên 15 min. Màu của dung dịch không được đậm hơn màu mẫu VN_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Triethylamin - tetrahydrofuran - acetonitril - nước (0,5 : 100 : 430 : 479,5).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động 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 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (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 *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)*. Để yên trong 15 min.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl silica gel* (5 µm) dùng cho sắc ký với diện tích bề mặt riêng 335 m^2/g, kích thước lỗ xốp là 10 nm và hàm lượng carbon 19,1 %.

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại ở bước sóng 216 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu của cocain bằng khoảng 7,4 min. Thời gian lưu tương đối của sản phẩm phân hủy của cocain so với thời gian lưu của cocain 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 cocain và pic của sản phẩm phân hủy ít nhất là 5,0.

Giới hạn: Diện tích của bất cứ pic nào rửa giải sau pic chính đều không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %) và tổng diện tích của các pic đó không được lớn hơn 5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %). Loại bỏ các pic với diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

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 lượng chế phẩm đã làm khô ở trên.

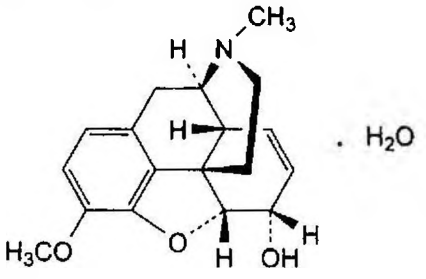
Định lượng
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và 50 ml *ethanol 96 % (TT)*. Định lượng bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích thêm vào giữa 2 điểm uốn.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 33,98 mg $C_{17}H_{22}ClNO_4$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Gây tê tại chỗ.

Chế phẩm
Dung dịch dùng tại chỗ.

CODEIN
Codeinum monohydricum
Codein monohydrat



$C_{18}H_{21}NO_3.H_2O$ P.t.l: 317,4

Codein là 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methyl-morphinan-6α-ol monohydrat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{18}H_{21}NO_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Tinh thể không màu hoặc bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.
Tan trong nước sôi, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, C.
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 codein chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dưới dạng đĩa nén sử dụng *kali bromid (TT)*.
B. Thêm vào 2,0 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) 50 ml *nước* và 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*. Đo phổ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở dải bước sóng từ 250 nm đến 350 nm. Dung dịch chỉ có duy nhất một cực đại hấp thụ ở bước sóng 284 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng cực đại khoảng 50, tính theo chế phẩm đã làm khô.
C. Điểm chảy: Từ 155 °C đến 159 °C (Phụ lục 6.7).
D. Thêm 1 ml *acid sulfuric (TT)* và 0,05 ml *dung dịch sắt (III) clorid 1,3 % (TT)* vào khoảng 10 mg chế phẩm và đun nóng trên cách thủy, sẽ xuất hiện màu xanh lam. Thêm 0,05 ml *acid nitric (TT)*, màu chuyển sang đỏ.
E. Chế phẩm cho phản ứng của các alcaloid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10 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 riêng
Từ -142° đến -146°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi để đo.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 1,08 g *natri octansulfonat (TT)* trong hỗn hợp gồm 20 ml *acid acetic băng (TT)* và 250 ml *acetonitril (TT)*, sau đó pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm và 0,100 g *natri octansulfonat (TT)* trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của codein trong pha động và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (4): Thêm 2,5 ml dung dịch đối chiếu (1) vào 0,25 ml dung dịch thử.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 10 lần thời gian lưu của codein.
Thời gian lưu tương đối so với codein (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất B khoảng 0,6; tạp chất E khoảng 0,7; tạp chất A khoảng 2,0; tạp chất C khoảng 2,3; tạp chất D khoảng 3,6.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của codein với pic của tạp chất A ít nhất là 3.

Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất C với 0,25.
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).
Tạp chất B, C, D, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).
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 (3) (0,10 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất A không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (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 (3) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3,6α-dimethoxy-17-methylmorphinan (methylcodein).
Tạp chất B: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-17-methylmorphinan-3,6α-diol (morphin).
Tạp chất C: 7,7',8,8'-tetradehydro-4,5α,4',5'α-diepoxy-3,3'-dimethoxy-17,17'-dimethyl-2,2'-bimorphinanyl-6α,6'α-diol (codein dimer).
Tạp chất D: 7,8-didehydro-2-[(7,8-didehydro-4,5α-epoxy-6α-hydroxy-17-methylmorphinan-3-yl)oxy]-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6α-ol (3-*O*-(codein-2-yl)morphin).
Tạp chất E: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6α,10-diol.
Tạp chất F: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6α,14-diol.
Tạp chất G: 6,7,8,14-tetradehydro-4,5α-epoxy-3,6-dimethoxy-17-methylmorphinan (thebain).

Mất khối lượng do làm khô
Từ 4,0 % 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.

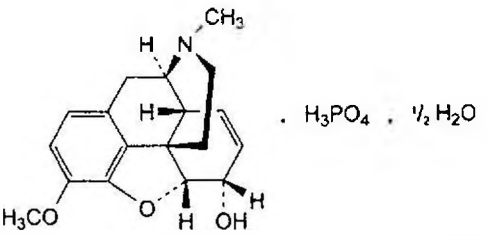
Định lượng
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 10 ml *acid acetic khan (TT)*, thêm 20 ml *dioxan (TT)* và 0,05 ml *dung dịch tím tinh thể (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Song song làm mẫu trắng.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 29,94 mg $C_{18}H_{21}NO_3$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Giảm đau loại opioid.

Chế phẩm
Viên nén, viên nén kết hợp.

CODEIN PHOSPHAT
Codeini phosphas



$C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.1/2H_2O$ (hemihydrat) P.t.l: 406,4

Codein phosphat là 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6α-ol phosphat hemihydrat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Tinh thể nhỏ không màu hoặc bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.
Dễ tan trong nước, khó tan hoặc rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, E, F.
Nhóm II: B, C, D, E, F, G.
A. Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong 4 ml *nước*, thêm 1 ml hỗn hợp đồng thể tích *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)* và *nước*. Để tạo kết tinh, có thể cọ vào thành ống nghiệm bằng một đũa thủy tinh và làm lạnh trong nước đá. Rửa tủa bằng *nước* và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tủa thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của codein. Chuẩn bị mẫu đo dưới dạng đĩa nén kali bromid.
B. *Dung dịch S*: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Pha loãng 1,0 ml dung dịch S thành 100,0 ml bằng *nước*. Thêm 25 ml *nước*, 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* vào 25,0 ml dung dịch thu được và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*. Đo phổ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch trên ở dải bước sóng từ 250 nm đến 350 nm. Dung dịch chỉ có duy nhất một cực đại hấp thụ ở bước sóng 284 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng cực đại khoảng 38, tính theo chế phẩm đã làm khô.
C. Điểm chảy của tủa thu được ở phép thử A phải từ 155 °C đến 159 °C (Phụ lục 6.7).
D. Thêm 1 ml *acid sulfuric (TT)* và 0,05 ml *dung dịch sắt (III) clorid 1,3 % (TT)* vào khoảng 10 mg chế phẩm và đun nóng trên cách thủy, sẽ xuất hiện màu xanh lam. Thêm 0,05 ml *acid nitric (TT)*, màu chuyển sang đỏ.
E. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử "Mất khối lượng do làm khô".
F. Dung dịch S phải cho phản ứng (A) của phosphat (Phụ lục 8.1).
G. Chế phẩm phải cho phản ứng của các alcaloid (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 4,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).
Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng
Từ -98° đến -102°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Pha loãng 5,0 ml dung dịch S thành 10,0 ml bằng *nước* để đo.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 1,08 g *natri octansulfonat (TT)* trong hỗn hợp gồm 20 ml *acid acetic băng (TT)* và 250 ml *acetonitril (TT)*, sau đó pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm và 0,100 g *natri octansulfonat (TT)* trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của codein trong pha động và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (4): Thêm 2,5 ml dung dịch đối chiếu (1) vào 0,25 ml dung dịch thử.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 10 lần thời gian lưu của codein.
Thời gian lưu tương đối so với codein (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất B và E khoảng 0,7; tạp chất A khoảng 2,0; tạp chất C khoảng 2,3; tạp chất D khoảng 3,6.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của codein với pic của tạp chất A ít nhất là 3,0.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất C với 0,25.
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).
Tổng tạp chất B và E: Tổng diện tích pic 2 tạp chất này không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,4 %).
Tạp chất C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).
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 (3) (0,10 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất A không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (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 (3) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3,6α-dimethoxy-17-methylmorphinan (methylcodein).
Tạp chất B: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-17-methylmorphinan-3,6α-diol (morphin).
Tạp chất C: 7,7',8,8'-tetradehydro-4,5α,4',5'α-diepoxy-3,3'-dimethoxy-17,17'-dimethyl-2,2'-bimorphinanyl-6α,6'α-diol (codein dimer).
Tạp chất D: 7,8-didehydro-2-[(7,8-didehydro-4,5α-epoxy-6α-hydroxy-17-methylmorphinan-3-yl)oxy]-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6α-ol(3-*O*-(codein-2-yl) morphin).
Tạp chất E: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6α,10-diol.
Tạp chất F: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6α,14-diol.
Tạp chất G: 6,7,8,14-tetradehydro-4,5α-epoxy-3,6-dimethoxy-17-methylmorphinan (thebain).

Mất khối lượng do làm khô
Từ 1,5 % đến 3,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.14).
Lấy 5 ml dung dịch S pha loãng thành 20 ml bằng *nước*, lấy 15 ml dung dịch thu được để đo.

Định lượng
Hòa tan 0,350 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *acid acetic khan (TT)* và 20 ml *dioxan (TT)*, dùng 0,05 ml *dung dịch tím tinh thể (TT)* làm chỉ thị. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Song song làm mẫu trắng. 1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 39,74 mg $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Giảm đau loại opioid.

Chế phẩm
Viên nén, dung dịch uống.

VIÊN NÉN CODEIN PHOSPHAT
Tabellae Codeini phosphatis

Là viên nén chứa codein phosphat.
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 codein phosphat, $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.½H_2O$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lấy một lượng bột viên có chứa khoảng 100 mg codein phosphat, thêm 15 ml *nước* và 5 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)*, để yên 1 h. Lọc, rửa cắn không tan bằng vài ml *nước*, kiềm hóa dịch lọc bằng *dung dịch amoniac 6 M (TT)*, chiết 2 lần, mỗi lần 10 ml *cloroform (TT)*. Làm bay hơi dịch chiết cloroform trên cách thủy tới khô. Tiếp tục làm khô cắn ở 80 °C trong 4 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của codein thu được bằng cách xử lý 10 ml dung dịch codein phosphat chuẩn 1 % tương tự như mẫu thử.
B. Lấy lượng bột viên có chứa khoảng 100 mg codein phosphat thêm 10 ml *nước* và 2 giọt *dung dịch acid sulfuric 2 M (TT)*, đun nóng trong 15 min, thỉnh thoảng lắc. Lọc, trung tính hóa 5 ml dịch lọc với *dung dịch amoniac 6 M (TT)*, thêm *dung dịch bạc nitrat 5 % (TT)*, tủa bạc phosphat màu vàng được tạo thành, tủa này tan trong *acid nitric loãng (TT)* và *dung dịch amoniac 6 M (TT)*.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 500 ml *nước*.
Tốc độ quay: 50 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 nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị một dung dịch codein phosphat chuẩn trong *nước* có nồng độ tương ứng với dung dịch thử.
Đo độ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại 284 nm.
Tính hàm lượng codein phosphat, $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.½H_2O$, được hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của các dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.½H_2O$ của codein phosphat chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng codein phosphat, $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.½H_2O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Giới hạn morphin
Hòa tan khoảng 50 mg *kali ferricyanid (TT)* trong 10 ml *nước*, thêm 1 giọt *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)* và 1 ml dịch lọc từ phép thử B của phần định tính, màu xanh lam không được xuất hiện ngay.

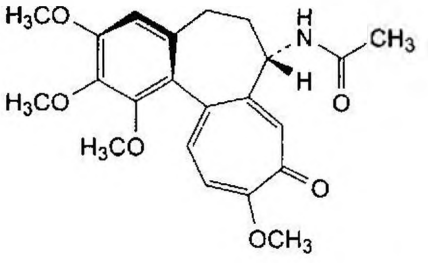
Định lượng
Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,15 g codein phosphat và chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm 20 ml *dung dịch acid sulfuric 0,25 M (TT)*, lắc 30 min và thêm *nước* vừa đủ 100 ml. Lọc, lấy 50,0 ml dịch lọc, kiềm hóa bằng *dung dịch amoniac 6 M (TT)* và chiết bằng *cloroform (TT)* 4 lần (25 ml, 15 ml, 15 ml, 15 ml). Gộp dịch chiết cloroform, bốc hơi trên cách thủy đến khô, thêm vào cắn 25,0 ml *dung dịch acid sulfuric 0,02 N (CĐ)*, đun nóng để hòa tan, để nguội, thêm 2 giọt *dung dịch đỏ methyl (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ)*.
1 ml dung dịch *acid sulfuric 0,02 N (CĐ)* tương đương với 8,128 mg $C_{18}H_{21}NO_4.H_3PO_3.½H_2O$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Giảm đau loại opioid, giảm ho.

Hàm lượng thường dùng
15 mg; 30 mg.

COLCHICIN
Colchicinum



$C_{22}H_{25}NO_6$ P.t.l: 399,4

Colchicin là (-)-*N*-[(7*S*,12aRa)-1,2,3,10-tetramethoxy-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydrobenzo[a]heptalen-7-yl]acetamid, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{22}H_{25}NO_6$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh hoặc vô định hình, màu trắng hơi vàng.
Rất tan trong nước, kết tinh lại rất nhanh từ dung dịch đậm đặc dưới dạng ngậm 1,5 phân tử nước, dễ tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong cyclohexan.

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 colchicin chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dưới dạng đĩa nén kali bromid.

B. Hòa tan 5 mg chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 25,0 ml với *ethanol 96 % (TT)*. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng từ 230 nm đến 400 nm, dung dịch thu được phải cho hai cực đại hấp thụ ở 243 nm và 350 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ ở bước sóng 243 nm và độ hấp thụ ở bước sóng 350 nm phải từ 1,7 đến 1,9.

C. Thêm 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 0,15 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)* vào 0,5 ml dung dịch S (xem ở mục Độ trong và màu sắc của dung dịch). Dung dịch có màu vàng và chuyển sang màu xanh lục sẫm khi đun sôi trong 30 s. Để nguội, thêm 2 ml *methylen clorid (TT)* và lắc. Lớp methylen clorid có màu vàng lục.

D. Hòa tan khoảng 30 mg chế phẩm trong 1 ml *ethanol 96 % (TT)*, thêm 0,15 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*. Sẽ xuất hiện màu đỏ nâu.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VL_3 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Dung dịch không đổi màu hoặc chuyển sang màu xanh lục. Màu của dung dịch phải chuyển sang xanh lam khi thêm không quá 0,1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (CĐ)*.

Góc quay cực riêng

Từ -235° đến -250°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn 450 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,68 %* với 530 ml *methanol (TT)*. Sau khi để nguội đến nhiệt độ phòng, thêm *methanol (TT)* đến vừa đủ 1000 ml. Điều chỉnh pH biểu kiến của dung dịch thu được đến 5,5 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong một hỗn hợp đồng thể tích của *methanol (TT)* và *nước*, và pha loãng thành 20,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg colchicin chuẩn dùng để kiểm tra tính thích hợp của hệ thống trong một hỗn hợp đồng thể tích của *methanol (TT)* và *nước*, và pha loãng thành 20,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với một hỗn hợp đồng thể tích của *methanol (TT)* và *nước*.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 20,0 ml với một hỗn hợp đồng thể tích của *methanol (TT)* và *nước*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic colchicin.

Với điều kiện sắc ký như trên, thời gian lưu tương đối của các chất so với colchicin (thời gian lưu khoảng 7 min) như sau: Tạp chất D khoảng 0,4; tạp chất E khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 0,94; tạp chất C khoảng 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch đối chiếu (1), tỷ số H_P/H_V không được nhỏ hơn 2, trong đó H_P là chiều cao so với đường nền của đỉnh pic tương ứng với tạp chất A và H_V là chiều cao so với đường nền của điểm thấp nhất trên đường cong tách pic này ra khỏi pic tương ứng với colchicin.

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 3,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (3,5 %); diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính và pic tương ứng với tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %); tổng diện tích của tất cả các pic phụ ngoài pic chính không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (5 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Colchicein

Không được quá 0,2 %.

Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi. Thêm 0,1 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*. Dung dịch không được có màu đậm hơn màu của một hỗn hợp gồm 1 ml dung dịch gốc màu đỏ, 2 ml dung dịch gốc màu vàng và 2 ml dung dịch gốc màu xanh (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Cloroform

Không được quá 0,05 % (Phụ lục 10.14).

Ethyl acetat

Không được quá 6,0 % (theo khối lượng) (Phụ lục 10.14).

Nước

Không được quá 2,0 % (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 0,5 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm bằng cách đun nóng nhẹ trong

một hỗn hợp gồm 10 ml *anhydrid acetic (TT)* và 20 ml *toluen (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 39,94 mg $C_{22}H_{25}NO_6$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc điều trị bệnh gút.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN COLCHICIN
Tabellae Colchicin

Là viên nén chứa colchicin.
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 colchicin, $C_{22}H_{25}NO_6$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Lấy một lượng bột viên có chứa khoảng 20 mg colchicin nghiền với 20 ml *nước*, để lắng, lọc dung dịch trong phía trên vào một bình chiết. Chiết với 30 ml *cloroform (TT)*. Làm bay hơi dịch chiết cloroform tới khô bằng cách làm nóng nhẹ. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của colchicin chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 500 ml *nước*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 30 min.
Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.
Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị một dung dịch colchicin chuẩn trong *nước* có nồng độ tương ứng với nồng độ colchicin của dung dịch thử.
Xác định hàm lượng colchicin được hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiêm riêng biệt 50 µl mỗi dung dịch thử và chuẩn vào hệ thống sắc ký. Sử dụng pha động và các điều kiện sắc ký như ở mục Định lượng.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng colchicin, $C_{22}H_{25}NO_6$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)
Dung dịch thử: Lấy 1 viên nghiền thành bột mịn, thêm khoảng 50 ml hỗn hợp *methanol (TT)* và *nước* (1 : 1), lắc 15 min, chuyển vào trong một bình định mức có thể tích phù hợp và pha loãng với cùng hỗn hợp dung môi để thu được một dung dịch có nồng độ khoảng 5 µg/ml, lọc.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng chất chuẩn colchicin đã được cân chính xác trong hỗn hợp *methanol - nước* (1 : 1) và pha loãng với cùng hỗn hợp dung môi để thu được một dung dịch có nồng độ khoảng 5 µg/ml.
Tiến hành xác định hàm lượng colchicin trong 1 viên bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng pha động và các điều kiện sắc ký như ở mục Định lượng.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Pha loãng 45 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,5 M* với *nước* thành 450 ml, thêm khoảng 530 ml *methanol (TT)*, làm nguội tới nhiệt độ phòng và thêm *methanol (TT)* tới vừa đủ 1000 ml. Điều chỉnh đến pH = 5,5 ± 0,05 bằng *dung dịch acid phosphoric 0,5 M (TT)*.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng chất chuẩn colchicin đã được cân chính xác trong hỗn hợp *methanol (TT)* và *nước* (1 : 1) và pha loãng với cùng hỗn hợp dung môi để thu được một dung dịch có nồng độ khoảng 6 µg/ml. Dung dịch này ổn định trong 4 tháng khi được bảo quản trong lọ kín tránh ánh sáng.
Dung dịch thử (chuẩn bị dung dịch ngay trước khi sử dụng): Lấy 20 viên nghiền thành bột mịn. Chuyển một lượng bột viên đã được cân chính xác, tương đương với khoảng 0,6 mg colchicin vào một bình định mức 100 ml, thêm khoảng 50 ml hỗn hợp *methanol (TT)* và *nước* (1 : 1), lắc 15 min. Rửa thành bình và pha loãng đến vạch với cùng hỗn hợp dung môi, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (250 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (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:
Tiêm dung dịch chuẩn và ghi diện tích pic đáp ứng. Xác định hiệu năng của cột, số đĩa lý thuyết tính trên pic colchicin không nhỏ hơn 4500; thời gian lưu của pic colchicin trong khoảng từ 5,5 đến 9,5 min; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic colchicin trong các lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.
Tiêm lần lượt các dung dịch chuẩn và thử. Tính hàm lượng colchicin, $C_{22}H_{25}NO_6$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{22}H_{25}NO_6$ của colchicin chuẩn,

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

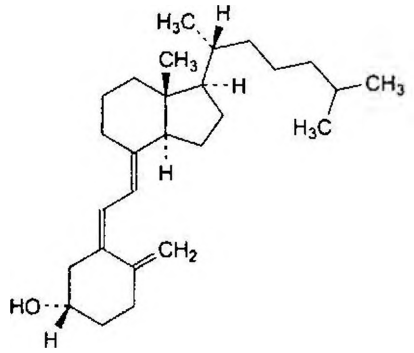
Loại thuốc
Thuốc điều trị bệnh gút.

Hàm lượng thường dùng
0,25 mg; 0,5 mg.

COLECALCIFEROL

Cholecalciferolum

Vitamin D_3



$C_{27}H_{44}O$ P.t.l: 384,6

Colecalciferol là (5*Z*,7*E*)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-3β-ol, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{27}H_{44}O$.
1 mg colecalciferol tương đương với 40 000 IU hoạt lực vitamin D chống còi xương trên chuột.

Tính chất

Tinh thể trắng hoặc gần như trắng, dễ biến đổi khi tiếp xúc với không khí, nhiệt độ và ánh sáng. Dễ tan trong ethanol 96 %, tan trong trimethylpentan và dầu béo, thực tế không tan trong nước.
Trong dung dịch, tùy thuộc vào nhiệt độ và thời gian mà có thể xảy ra hiện tượng chuyển đồng phân thuận nghịch thành pre-colecalciferol. Dung dịch trong các dung môi mà không có chất chống oxy hóa thì không ổn định, nên dùng ngay.

Định tính

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

Góc quay cực riêng

Từ +105° đến +112° (Phụ lục 6.4).
Hòa tan nhanh không làm nóng 0,200 g chế phẩm trong *ethanol không có aldehyd (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Góc quay cực của dung dịch được xác định trong thời gian không quá 30 min kể từ lúc pha.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch tránh ánh sáng và không khí, dùng ngay sau khi pha.
Pha động: *Pentanol - hexan* (3 : 997).
Dung dịch thử: Hòa tan không làm nóng 10,0 mg chế phẩm trong *trimethylpentan (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan không làm nóng 10,0 mg colecalciferol chuẩn trong *trimethylpentan (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml colecalciferol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A) thành 5,0 ml bằng pha động. Đun nóng trong cách thủy ở 90 °C dưới sinh hàn hồi lưu trong 45 min và làm nguội (tạo thành pre-colecalciferol).
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 10,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 5 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3).
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của colecalciferol.
Thời gian lưu tương đối so với colecalciferol (thời gian lưu khoảng 19 min): Pre-colecalciferol khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 0,6.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của pre-colecalciferol và pic của tạp chất A ít nhất là 1,5.
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 (3) (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 (3) (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 (3) (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 (3) (0,05 %), bỏ qua pic của pre-colecalciferol.
Ghi chú:
Tạp chất A: (5*E*,7*E*)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-3β-ol (*trans*-colecalciferol, *trans*-vitamin D_3).
Tạp chất B: cholesta-5,7-dien-3β-ol (7,8-didehydrocholesterol, provitamin D_3).
Tạp chất C: 9β,10α-cholesta-5,7-dien-3β-ol (lumisterol$_3$).
Tạp chất D: (6*E*)-9,10-secocholesta-5(10),6,8(14)-trien-3β-ol (iso-tachysterol$_3$).
Tạp chất E: (6*E*)-9,10-secocholesta-5(10),6,8-trien-3β-ol (tachysterol$_3$).

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, dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng của $C_{27}H_{44}O$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{27}H_{44}O$ trong colecalciferol chuẩn.

Bảo quản
Colecalciferol được bảo quản trong bình kín, dưới lớp khí nitrogen, tránh ánh sáng và ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C. Khi đã mở bình phải dùng ngay.

Loại thuốc
Vitamin.

Chế phẩm
Viên nén, thuốc uống dạng giọt.
Viên nén calci và colecalciferol.

VIÊN NÉN COLECALCIFEROL
Tabellae Colecalciferoli

Là viên nén hay viên bao chứa colecalciferol.
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 colecalciferol, $C_{27}H_{44}O$, từ 90,0 % đến 125,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong mục Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic colecalciferol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.
B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 400 IU vitamin D với 5 ml *cloroform không có ethanol (TT)*, lọc. Thêm vào 1 ml dịch lọc 9 ml *dung dịch antimony triclorid (TT)*, màu đỏ nâu tạo thành.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)
Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) trong điều kiện tránh ánh sáng.
Pha động, Dung dịch chuẩn, Điều kiện sắc ký và *Cách tiến hành:* Như mô tả ở phần Định lượng.
Dung dịch thử: Chuyển toàn bộ lượng bột đã nghiền mịn của 1 viên vào bình nón dung tích 50 ml, thêm 20,0 ml *methanol 90 % (TT)*, đậy nút, lắc đều và siêu âm 5 min. Ly tâm và lọc qua phễu xốp thủy tinh (Whatman GF/C là thích hợp). Nếu cần, pha loãng dịch lọc với *methanol 90 % (TT)*, để thu được dung dịch có nồng độ colecalciferol khoảng 0,00005 %.
Tính hàm lượng colecalciferol trong mỗi viên, dựa vào diện tích (hay chiều cao) của pic colecalciferol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{27}H_{44}O$ của colecalciferol chuẩn.

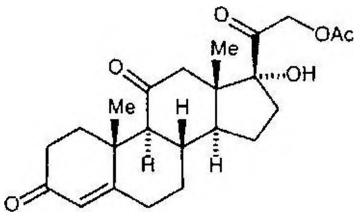
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3), tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Pha động: Methanol - nước (97 : 3).
Dung dịch chuẩn: Dung dịch colecalciferol chuẩn 0,00005 % trong *methanol 90 % (TT)*.
Dung dịch thử: Cân 20 viên (đã loại bỏ lớp vỏ bao nếu là viên bao), nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 µg colecalciferol vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml *methanol 90 % (TT)*, lắc trong 5 min, rồi để siêu âm 5 min. Thêm *methanol 90 % (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Ly tâm và lọc qua phễu xốp thủy tinh (Whatman GF/C là thích hợp).
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Hypersil 5 ODS là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 264 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm riêng biệt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng colecalciferol, $C_{27}H_{44}O$, trong viên, dựa vào diện tích (hay chiều cao) của pic colecalciferol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{27}H_{44}O$ của colecalciferol chuẩn.
Ghi chú: 1 µg colecalciferol tương ứng với 40 IU vitamin D.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Vitamin.

Hàm lượng thường dùng
400 IU.

CORTISON ACETAT
Cortisoni acetas



$C_{23}H_{30}O_6$ P.t.l: 402,5

Cortison acetat là 17,21-dihydroxypregn-4-en-3,11,20-trion 21-acetat, chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{23}H_{30}O_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, đa hình, thực tế không tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, tan trong dioxan, hơi tan trong aceton, khó tan trong ethanol 96 %, ether và methanol.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, B.

Nhóm II: 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 cortison acetat chuẩn. Nếu phổ của chất chuẩn và chế phẩm được đo ở trạng thái rắn có sự khác nhau thì ghi lại phổ của dung dịch 5 % của chuẩn và chế phẩm trong *methylen clorid (TT)* trong cốc đo 0,2 mm.

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254}.

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: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 9), pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg cortison acetat chuẩn trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 9) rồi pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg hydrocortison acetat chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml bằng dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl của mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và soi dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước của vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT).* Sấy bản mỏng ở 120 °C trong 10 min hoặc đến khi xuất hiện vết. Để nguội. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày và tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại 365 nm và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ ràng.

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254}.

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)* bằng cách đun nóng nhẹ và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi. Dung dịch này cũng được dùng để chuẩn bị dung dịch thử (2). Pha loãng 2 ml dung dịch trên thành 10 ml với *methylen clorid (TT).*

Dung dịch thử (2): Chuyển 2 ml dung dịch thu được trong quá trình chuẩn bị của dung dịch thử (1) vào ống nghiệm thủy tinh dung tích 15 ml có nút mài hoặc nắp bằng polytetrafluoroethylen, thêm 10 ml dung dịch *bão hòa kali hydrocarbonat trong methanol (TT)* và ngay lập tức cho một luồng khí nitrogen đi nhanh qua dung dịch trong 5 min, đậy nắp ống nghiệm. Đun nóng trong cách thủy ở 45 °C, tránh ánh sáng trong 2 h 30 min. Để nguội.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg cortison acetat chuẩn trong *methanol (TT)* bằng cách làm nóng nhẹ và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi. Dung dịch này cũng được dùng để chuẩn bị dung dịch đối chiếu (2). Pha loãng 2 ml dung dịch trên thành 10 ml với *methylen clorid (TT).*

Dung dịch đối chiếu (2): Chuyển 2 ml dung dịch thu được trong quá trình chuẩn bị của dung dịch đối chiếu (1) vào một ống nghiệm thủy tinh có dung tích 15 ml có nút mài hoặc nắp bằng polytetra fluoroethylen, thêm 10 ml *dung dịch bão hòa kali hydrocarbonat trong methanol (TT)* và ngay lập tức cho một luồng khí nitrogen đi nhanh qua dung dịch trong 5 min, đậy nắp ống nghiệm. Đun nóng trong cách thủy ở 45 °C, tránh ánh sáng trong 2 h 30 min. Để nguội.

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 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên mỗi sắc ký đồ thu được của các dung dịch thử phải giống về vị trí, kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu tương ứng. Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT).* Sấy bản mỏng ở 120 °C trong 10 min hoặc tới khi vết xuất hiện. Để nguội. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính thu được trên mỗi sắc ký đồ 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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu tương ứng. Những vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2) có giá trị R_f thấp hơn so với giá trị R_f của vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).

D. Thêm 2 mg chế phẩm vào 2 ml *acid sulfuric (TT)* và lắc cho tan. Trong vòng 5 min, màu vàng nhạt xuất hiện. Thêm vào dung dịch trên 10 ml *nước* và trộn đều. Màu bị biến mất và dung dịch vẫn trong.

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

Góc quay cực riêng

Từ +211° đến +220°, 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).

Pha động: Trộn đều 400 ml *acetonitril (TT)* với 550 ml *nước* và để cân bằng; điều chỉnh thể tích đến 1000 ml bằng *nước* và trộn đều lại.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg cortison acetat chuẩn và 2 mg hydrocortison acetat chuẩn trong pha động

và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *octadecyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Cân bằng cột với pha động ở tốc độ dòng 1 ml/min trong khoảng thời gian 30 min.
Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic chính trong sắc ký đồ không dưới 50 % của thang đo.
Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1), thời gian lưu của hydrocortison acetat khoảng 10 min và của cortison acetat khoảng 12 min. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa pic tương ứng với hydrocortison acetat và cortison acetat ít nhất là 4,2; nếu cần thiết, điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động.
Tiến hành chạy sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2) trong khoảng thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic chính.
Giới hạn: Trong sắc ký đồ của dung dịch thử:
Diện tích của bất kỳ pic nào ngoài pic chính không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).
Tổng diện tích của tất cả các pic phụ không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,5 %).
Bỏ qua bất kỳ pic phụ nào có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 100 °C đến 105 °C).

Định lượng
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng dung môi. Hút 2,0 ml dung dịch trên, pha loãng thành 100,0 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng cực đại 237 nm. Tính hàm lượng $C_{23}H_{30}O_6$ theo A (1 %, 1 cm), lấy giá trị A (1 %, 1 cm) của cortison acetat ở bước sóng 237 là 395.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Corticosteroid.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN CORTISON
Tabellae Cortisoni

Là viên nén chứa cortison acetat.
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 cortison acetat, $C_{23}H_{30}O_6$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg cortison acetat, thêm 15 ml *cloroform (TT)*, khuấy kỹ 15 min và lọc. Bay hơi dịch lọc đến khô trên cách thủy. Cắn thu được dùng cho các phép thử sau:
Hòa tan 1 mg cắn trong 10 ml *methanol (TT)*. Lấy 1 ml dung dịch, thêm 8 ml *dung dịch phenylhydrazin sulfat (TT)* mới pha, đun nóng ở 70 °C trong 15 min. Xuất hiện màu vàng.
Hòa tan khoảng 2 mg cắn trong 2 ml *acid sulfuric (TT)*, để yên 5 min. Xuất hiện màu vàng hay cam nhạt. Màu phai dần khi pha loãng với 10 ml *nước*, dung dịch vẫn trong.
B. Trong mục Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch natri lauryl sulfat 0,3 %.*
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch chuẩn: Dung dịch cortison acetat chuẩn 0,0028 % trong môi trường hòa tan.
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu.
Đo độ hấp thụ của các dung dịch ở bước sóng hấp thụ cực đại ở khoảng 242 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính hàm lượng cortison acetat, $C_{23}H_{30}O_6$, trong mỗi viên, dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{23}H_{30}O_6$ của cortison acetat chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng cortison acetat, $C_{23}H_{30}O_6$, so với hàm 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 400 ml *acetonitril (TT)* với 550 ml *nước*, để cân bằng, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml, lắc đều.
Các dung dịch sau pha ngay trước khi dùng.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 25 mg cortison acetat, thêm 10 ml pha động, lắc siêu âm 10 min, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động, lắc đều.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,002 % cortison acetat chuẩn và 0,002 % hydrocortison acetat chuẩn trong pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Hypersil ODS là thích hợp).
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:
Cân bằng cột với pha động trong 30 min.
Tiêm 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 50 % thang đo.
Tiêm dung dịch phân giải. Trên sắc ký đồ thu được với các điều kiện sắc ký đã mô tả, thời gian lưu của hydrocortison acetat khoảng 10 min và của cortison acetat khoảng 12 min. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic hydrocortison acetat và cortison acetat ít nhất là 4,2. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động.
Tiêm riêng biệt dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Tiến hành sắc ký với thời gian gấp đôi thời gian lưu của pic chính. Trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn 1/2 diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,5 %), tổng diện tích của tất cả các pic phụ không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1,5 %). Không tính đến các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

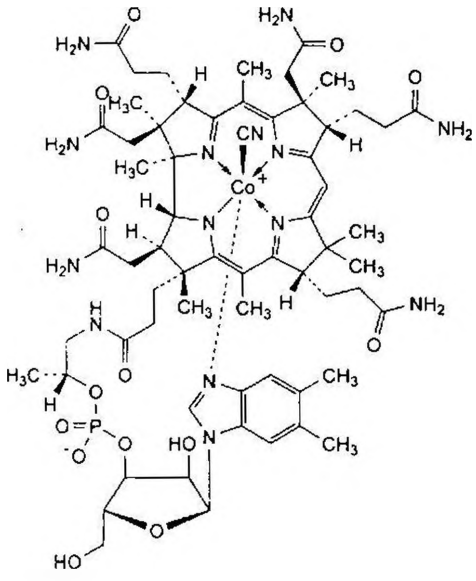
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol 60 %
Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị dung dịch chứa 0,02 % cortison acetat chuẩn trong *methanol (TT)*. Tiếp tục pha loãng 50,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *nước*, lắc đều.
Dung dịch phân giải: Chuẩn bị dung dịch chứa 0,02 % cortison acetat chuẩn và 0,02 % prednisolon chuẩn trong *methanol (TT)*. Tiếp tục pha loãng 50,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *nước*, lắc đều.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg cortison acetat, thêm 50 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ, rồi để siêu âm 2 min, thêm *nước* vừa đủ 100,0 ml, lắc đều, ly tâm. Sử dụng dịch trong ở trên.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm) (Hypersil ODS là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch phân giải và ghi lại sắc ký đồ. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic cortison acetat và prednisolon ít nhất là 5,0.
Tiêm riêng biệt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng cortison acetat, $C_{23}H_{30}O_6$, trong viên, dựa vào diện tích (hay chiều cao) của pic cortison acetat trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{23}H_{30}O_6$ của cortison acetat chuẩn.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Corticosteroid.

Hàm lượng thường dùng
25 mg.

CYANOCOBALAMIN
Cyanocobalaminum



$C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ P.t.l: 1355,0

Cyanocobalamin là α-(5,6-dimethylbenzimidazol-1-yl) cobamid cyanid, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh hoặc tinh thể màu đỏ đậm, hơi tan trong nước và trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong aceton và trong ether. Dạng khan rất hút ẩm.

Định tính
A. Hòa tan 2,5 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch trên trong khoảng dài sóng từ 260 nm đến 610 nm có 3 cực đại hấp thụ ở 278 nm, 361 nm và 547 nm đến 559 nm. Tỷ số độ hấp

thụ cực đại ở 361 nm so với độ hấp thụ cực đại ở 547 nm đến 559 nm từ 3,15 đến 3,45. Tỷ số độ hấp thụ cực đại ở 361 nm so với độ hấp thụ ở 278 nm từ 1,70 đến 1,90.

B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Quá trình sắc ký được tiến hành tránh ánh sáng.

Bản mỏng: *Silica gel G.*

Dung môi khai triển: *Dung dịch amoniac 10 % - methanol - dicloromethan* (9 : 30 : 45).

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 2 mg cyanocobalamin chuẩn trong 1 ml hỗn hợp đồng thể tích *ethanol 96 % (TT)* và *nước*.

Cách tiến hành: 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 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.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn 26,5 thể tích *methanol (TT)* với 73,5 thể tích *dung dịch dinatri hydrophosphat 1,0 %*, điều chỉnh đến pH 3,5 bằng *acid phosphoric (TT)*. Pha động này chỉ dùng được trong thời gian 2 ngày.

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Dùng trong vòng 1 h.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 3,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Dùng trong vòng 1 h.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động. Lấy 1,0 ml dung dịch này pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Dùng trong vòng 1 h.

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi *octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 361 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của cyanocobalamin.

Phép thử này chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải có 2 pic chính với độ phân giải giữa 2 pic này ít nhất là 2,5, và trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 1 pic chính mà tỷ số giữa chiều cao của pic này so với độ nhiễu đường nền không nhỏ hơn 5.

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

Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (3,0 %).

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

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 12,0 % (Phụ lục 9.6).

(20,00 mg; áp suất giảm; phosphor pentoxyd; 100 °C đến 105 °C; 2 h).

Định lượng

Hòa tan 25,00 mg chế phẩm trong *nước* và 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 361 nm. Tính hàm lượng $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 207 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 361 nm.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM CYANOCOBALAMIN

Injectio Cyanocobalamini

Thuốc tiêm vitamin B_{12}.

Là dung dịch vô khuẩn của cyanocobalamin trong nước để pha thuốc tiêm, có thể chứa một số chất ổn định.

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 cyanocobalamin, $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, từ 95,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, màu từ hồng đến đỏ.

Định tính

Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử có các hấp thụ cực đại ở 278 nm, 361 nm và ở khoảng 547 đến 559 nm. Tỷ số độ hấp thụ ở cực đại 361 nm so với độ hấp thụ ở cực đại khoảng 547 nm đến 559 nm từ 3,15 đến 3,45. Tỷ số độ hấp thụ ở cực đại 361 nm so với độ hấp thụ ở cực đại 278 nm từ 1,70 đến 1,90.

pH

Từ 4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn

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

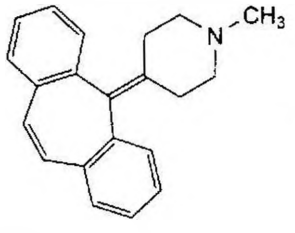
Định lượng
Lấy chính xác một thể tích chế phẩm, pha loãng với *nước* để thu được dung dịch có nồng độ cyanocobalamin khoảng 25 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 361 nm, trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng cyanocobalamin, $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, trong thuốc tiêm theo A (1 %; 1 cm). Lấy 207 là giá trị A (1 %; 1 cm) ở bước sóng 361 nm.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Vitamin.

Hàm lượng thường dùng
200 µg/ml; 500 µg/ml.

CYPROHEPTADIN HYDROCLORID
Cyproheptadini hydrochloridum



. HCl . 1½ H_2O

$C_{21}H_{21}N.HCl.\ 1½\ H_2O$ P.t.l: 350,9

Cyproheptadin hydroclorid là 4-(5*H*-dibenzo[*a,d*][7]anulen-1-methylpiperidin hydroclorid sesquihydrat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{21}H_{21}N.HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc vàng nhạt. Khó tan trong nước, dễ tan trong methanol, hơi tan trong ethanol 96 %.

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 cyproheptadin hydroclorid chuẩn.
B. Dung dịch chế phẩm bão hòa trong *nước* cho phản ứng (B) của clorid (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid
Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)*. Dung dịch sẽ chuyển màu khi thêm không quá 0,15 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm pH 4,5: Hòa tan 6,12 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 900 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 4,5 bằng *acid phosphoric (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.
Pha động A: *Dung dịch đệm pH 4,5 - acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký* (60 : 40).
Pha động B: *Dung dịch đệm pH 4,5 - acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký* (40 : 60).
Dung dịch thử: Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong pha động A 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 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): Hòa tan 2,0 mg dibenzocyclohepten chuẩn (tạp chất A); 2,0 mg dibenzosuberon chuẩn (tạp chất B) và 2,0 mg tạp chất C chuẩn của cyproheptadin trong pha động A, thêm 1,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động A.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml bằng pha động A.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 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 - 10,0	100	0
10,0 - 10,1	100 → 0	0 → 100
10,1 - 35	0	100

Thời gian lưu tương đối so với cyproheptadin (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất C khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 2,6; tạp chất A khoảng 3,9.
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 C và pic của cyproheptadin ít nhất là 7,0.
Giới hạn:
Tạp chất A, B, C: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (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 (1) (0,10 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
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 (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulen (dibenzocyclohepten).
Tạp chất B: 10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulen-5-on (dibenzosuberon).
Tạp chất C: 5-(1-methylpiperidin-4-yl)-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulen-5-ol.

Nước
Từ 7,0 % đến 9,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,200 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 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* và 50 ml *ethanol 96 % (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). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* được thêm vào giữa hai điểm uốn.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 32,39 mg $C_{21}H_{21}N.HCl$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng histamin H_1.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN CYPROHEPTADIN HYDROCLORID
Tabellae Cyproheptadini hydrocloridi

Là viên nén chứa cyproheptadin 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 cyproheptadin hydroclorid, $C_{21}H_{21}N.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg cyproheptadin hydroclorid khan, thêm 10 ml *nước* và 2,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*. Chiết với 10 ml *dicloromethan (TT)*, lọc qua *natri sulfat khan (TT)* đã được làm ẩm bằng *dicloromethan (TT)*. Bốc hơi dịch lọc đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của cyproheptadin hoặc với phổ hồng ngoại của cyproheptadin hydroclorid chuẩn tiến hành song song trong cùng điều kiện.
B. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3).
C. Chiết một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg cyproheptadin hydroclorid khan trong 7 ml *nước*, lọc, thêm vào dịch lọc 0,3 ml *dung dịch amoniac 5 M (TT)*, lọc một lần nữa. Dịch lọc thu được phải cho phản ứng A của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 500 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng bằng môi trường hòa tan nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở cực đại 285 nm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tiến hành so sánh với độ hấp thụ của dung dịch cyproheptadin hydroclorid đối chiếu có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng cyproheptadin hydroclorid, $C_{21}H_{21}N.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel 60.
Dung môi khai triển: Methanol - dicloromethan (10 : 90).
Dung dịch thử (1): Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với 50 mg cyproheptadin hydroclorid khan trong 5 ml dung môi khai triển, lắc trên máy lắc trong 10 min, lọc.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch dibenzocycloheptен chuẩn 0,002 % trong dung môi khai triển.
Dung dịch thử (2): Lấy 1 thể tích dung dịch thử (1) pha loãng thành 10 thể tích với dung môi khai triển.
Dung dịch đối chiếu (2): Lấy 1 thể tích dung dịch thử (1) pha loãng thành 100 thể tích với dung môi khai triển. Pha loãng tiếp 10 lần với dung môi khai triển.
Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch cyproheptadin hydroclorid chuẩn 0,1 % trong dung môi khai triển.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Phun *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)*. Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 30 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.
Bất kỳ vết nào tương ứng với dibenzocycloheptен trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1) không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %). Bất kỳ vết phụ nào khác trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1) không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

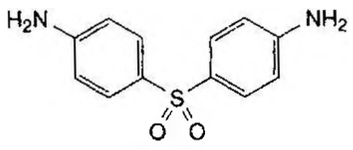
Định lượng
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1,5 mg cyproheptadin hydroclorid khan trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lọc nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch này ở bước sóng cực đại 286 nm. Tính hàm lượng cyproheptadin hydroclorid, $C_{21}H_{21}N.HCl$, trong chế phẩm theo A (1 %, 1 cm). Lấy 355 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 286 nm.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Thuốc kháng histamin H_1.

Hàm lượng thường dùng
4 mg.

DAPSON
Dapsonum



$C_{12}H_{12}N_2O_2S$ P.t.l: 248,3

Dapson là 4,4'-sulphonyldianilin, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc trắng hơi vàng, không mùi. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong aceton, dễ tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với *methanol (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm của dung dịch này có hai cực đại hấp thụ ở bước sóng 260 nm và 295 nm. A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 260 nm từ 700 đến 760 và ở bước sóng 295 nm từ 1150 đến 1250.
B. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước so với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
C. Điểm chảy: 175 °C đến 181 °C (Phụ lục 6.7).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G.*
Dung môi khai triển: *Amoniac đậm đặc - methanol - ethyl acetat - heptan* (1 : 6 : 20 : 20).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg dapson chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (2) thành 10 ml bằng *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 2 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10 ml bằng *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl dung dịch thử (2), 1 µl dung dịch đối chiếu (1), 10 µl dung dịch thử (1), 10 µl dung dịch đối chiếu (2), 10 µl dung dịch đối chiếu (3). Triển khai sắc ký trong bình không bão hòa tới khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Phun lần lượt *dung dịch natri nitrit 0,5 %* trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* và trên bản sắc ký đang ướt, phun tiếp *dung dịch naphthylethylendiamin dihydroclorid 0,1 %*. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Bất kỳ vết nào, trừ vết chính, trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %) và không quá 2 vết như vậy đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 1,5 % (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 0,100 g chế phẩm trong 50 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*, thêm 3,0 g *kali bromid (TT)*, làm lạnh trong nước đá và chuẩn độ chậm bằng *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* tương đương với 12,42 mg $C_{12}H_{12}N_2O_2S$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc điều trị phong.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN DAPSON
Tabellae Dapsoni

Là viên nén chứa dapson.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

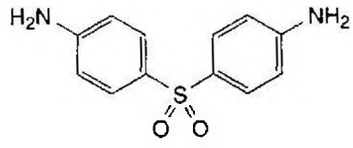
Hàm lượng dapson, $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc kỹ một lượng bột viên chứa khoảng 50 mg dapson với 50 ml *methanol (TT)* và lọc. Pha loãng 1,0 ml dịch lọc thành 200 ml với *methanol (TT)*, lắc đều. Phổ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được, trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm, có các hấp thụ cực đại ở khoảng 261 nm và 296 nm.
B. Trong mục Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (2) phải tương đương về vị

Loại thuốc
Thuốc kháng histamin H_1.

Hàm lượng thường dùng
4 mg.

DAPSON
Dapsonum



$C_{12}H_{12}N_2O_2S$ P.t.l: 248,3

Dapson là 4,4'-sulphonyldianilin, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc trắng hơi vàng, không mùi. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong aceton, dễ tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với *methanol (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm của dung dịch này có hai cực đại hấp thụ ở bước sóng 260 nm và 295 nm. A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 260 nm từ 700 đến 760 và ở bước sóng 295 nm từ 1150 đến 1250.
B. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước so với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
C. Điểm chảy: 175 °C đến 181 °C (Phụ lục 6.7).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G.*
Dung môi khai triển: *Amoniac đậm đặc - methanol - ethyl acetat - heptan* (1 : 6 : 20 : 20).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg dapson chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (2) thành 10 ml bằng *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 2 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10 ml bằng *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl dung dịch thử (2), 1 µl dung dịch đối chiếu (1), 10 µl dung dịch thử (1), 10 µl dung dịch đối chiếu (2), 10 µl dung dịch đối chiếu (3). Triển khai sắc ký trong bình không bão hòa tới khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Phun lần lượt *dung dịch natri nitrit 0,5 %* trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* và trên bản sắc ký đang ướt, phun tiếp *dung dịch naphthylethylendiamin dihydroclorid 0,1 %*. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Bất kỳ vết nào, trừ vết chính, trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %) và không quá 2 vết như vậy đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 1,5 % (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 0,100 g chế phẩm trong 50 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*, thêm 3,0 g *kali bromid (TT)*, làm lạnh trong nước đá và chuẩn độ chậm bằng *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* tương đương với 12,42 mg $C_{12}H_{12}N_2O_2S$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc điều trị phong.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN DAPSON
Tabellae Dapsoni

Là viên nén chứa dapson.
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 dapson, $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc kỹ một lượng bột viên chứa khoảng 50 mg dapson với 50 ml *methanol (TT)* và lọc. Pha loãng 1,0 ml dịch lọc thành 200 ml với *methanol (TT)*, lắc đều. Phổ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được, trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm, có các hấp thụ cực đại ở khoảng 261 nm và 296 nm.
B. Trong mục Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (2) phải tương đương về vị

trí, kích thước và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 1000 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,25 M (TT)*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 60 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch dapson chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ chính xác khoảng 0,05 mg/ml. Lấy 2,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 25 ml, thêm 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, pha loãng với *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Dung dịch thử: Lấy một phần môi trường đã hòa tan mẫu thử và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Lấy một thể tích chính xác dịch lọc chứa khoảng 0,1 mg dapson vào bình định mức 25 ml, thêm 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, pha loãng với *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Đo độ hấp thụ của các dung dịch ở bước sóng hấp thụ cực đại ở khoảng 290 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng dapson, $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, đã hòa tan trong mỗi viên, dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ của dapson chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng dapson, $C_{12}H_{12}N_2O_2S$, 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 G.
Hệ dung môi khai triển: n-Heptan - ethyl acetat - methanol - amoniac 13,5 M (20 : 20 : 6 : 1).
Dung dịch thử (1): Cân một lượng bột viên tương ứng với 100 mg dapson, thêm 10 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ trong 10 min, lọc.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 10,0 ml với *methanol (TT)*, lắc đều.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 10,0 ml với *methanol (TT)*, lắc đều.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 5,0 ml với *methanol (TT)*, lắc đều.
Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch dapson chuẩn 0,1 % trong *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2), 1 µl dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (3). Triển khai sắc ký trong bình không bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Phun *dung dịch 4-dimethylaminocinnamaldehyd 0,1 %* trong *dung dịch acid hydrocloric 1 % (tt/tt) trong ethanol 96 %* và kiểm tra dưới ánh sáng ban ngày.
Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %) và có không quá hai vết phụ đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Định lượng
Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,25 g dapson, thêm 30 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*, lắc kỹ để hòa tan, thêm 3 g *kali bromid (TT)*, làm lạnh trong nước đá và chuẩn độ chậm với *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)*, lắc liên tục trong quá trình định lượng. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo điện (Phụ lục 10.1 hoặc 10.2).
1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* tương ứng với 12,42 mg $C_{12}H_{12}N_2O_2S$.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc điều trị bệnh phong.

Hàm lượng thường dùng
50 mg; 100 mg.

DẦU PARAFIN
Paraffinum liquidum

Là một hỗn hợp các hydrocarbon lỏng bão hòa lấy từ dầu mỏ, đã được tinh chế.

Tính chất
Chất lỏng trơn nhờn, trong suốt, không màu, không phát quang dưới ánh sáng ban ngày.
Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %, hòa trộn được với các hydrocarbon.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm 1: A, C.
Nhóm 2: B, C.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của parafin lỏng.
B. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, đun sôi cẩn thận trong 30 s, vừa đun vừa lắc đều. Để nguội ở nhiệt độ phòng và để 2 lớp tách hoàn toàn. Thêm vào lớp nước 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)*, dung dịch có màu đỏ.
C. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử Độ nhớt.

Giới hạn acid - kiềm
Thêm 20 ml *nước* sôi vào 10 ml chế phẩm và lắc mạnh trong 1 min. Gạn lấy lớp nước và lọc. Thêm vào 10 ml dịch lọc 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)*, dung dịch không màu. Màu của chỉ thị phải chuyển sang hồng khi thêm không quá 0,1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*.

Tỷ trọng tương đối
Từ 0,827 đến 0,890 (Phụ lục 6.5).

Độ nhớt
Từ 110 mPa·s đến 230 mPa·s (Phụ lục 6.3).

Hydrocarbon thơm đa vòng
Sử dụng các thuốc thử dùng cho quang phổ tử ngoại.
Lấy 25,0 ml chế phẩm vào bình gạn dung tích 125 ml (không bôi trơn cổ và nút mài). Thêm 25 ml *hexan (TT)* đã được lắc trước 2 lần với *dimethyl sulfoxid (TT)*, theo tỷ lệ *dimethyl sulfoxid - hexan* (1 : 5). Trộn đều và thêm 5,0 ml *dimethyl sulfoxid (TT)*. Lắc mạnh trong 1 min và để yên đến khi hỗn hợp tách thành 2 lớp. Gạn lớp dưới sang một bình gạn khác, thêm 2 ml *hexan (TT)* và lắc mạnh hỗn hợp. Để yên đến khi hỗn hợp tách thành 2 lớp trong. Tách lớp dưới và đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 260 nm đến 420 nm, mẫu trắng được chuẩn bị bằng cách lắc mạnh 5,0 ml *dimethyl sulfoxid (TT)* với 25 ml *hexan (TT)* trong 1 min, lấy lớp trong ở dưới. Dung dịch đối chiếu là dung dịch *naphthalen (TT)* nồng độ 7 mg/l trong *trimethylpentan (TT)*. Đo độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu ở bước sóng 275 nm, dùng *trimethylpentan (TT)* là mẫu trắng. Độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử trong khoảng bước sóng từ 260 nm đến 420 nm không được có giá trị nào lớn hơn 1/3 giá trị độ hấp thụ đo được của dung dịch đối chiếu ở bước sóng 275 nm.

Chất dễ carbon hóa
Lấy một ống nghiệm nút mài dài 125 mm, đường kính trong 18 mm, chia vạch 5 ml và 10 ml. Tráng rửa lần lượt bằng *nước* nóng (không dưới 60 °C), *aceton (TT)*, *heptan (TT)* và cuối cùng bằng *aceton (TT)*. Sấy khô ở 100 °C đến 110 °C, để nguội trong bình hút ẩm. Lấy 5 ml chế phẩm vào ống nghiệm, thêm 5 ml *acid sulfuric không có nitrogen (TT_1)*, đóng nút mài và lắc mạnh đến mức có thể trong 5 s theo chiều dọc của ống. Nới lỏng nút và ngay lập tức đun cách thủy trong 10 min, tránh để ống tiếp xúc với đáy và thành của nồi cách thủy. Cứ sau 2 min, 4 min, 6 min, 8 min lại lấy ống ra và lắc mạnh đến mức có thể trong 5 s theo chiều dọc của ống. Sau 10 min, lấy ống ra và để yên 10 min. Ly tâm với tốc độ 2000 r/min trong 5 min. Lớp dưới có màu không được đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu là hỗn hợp gồm 0,5 ml dung dịch gốc màu xanh, 1,5 ml dung dịch gốc màu đỏ, 3,0 ml dung dịch gốc màu vàng và 2 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* (Phụ lục 9.3).

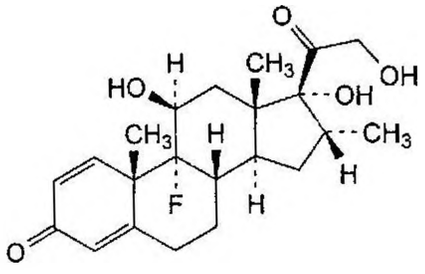
Parafin rắn
Làm khô một lượng thích hợp chế phẩm ở 100 °C trong 2 h và để nguội trong bình hút ẩm có chứa *acid sulfuric (TT)*. Chuyển chế phẩm sang một ống thủy tinh có đường kính trong khoảng 25 mm, đậy nút ống lại và nhúng ống vào nước đá. Sau 4 h, chất lỏng trong ống phải trong khi nhìn trên nền một vạch đen có chiều rộng 0,5 mm, dễ dàng quan sát trên nền trắng đặt ở đằng sau và theo phương thẳng góc với ống nghiệm.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Nhuận tràng.

Chế phẩm
Nhũ dịch uống.

DEXAMETHASON
Dexamethasonum



$C_{22}H_{29}FO_5$ P.t.l: 392,5

Dexamethason là 9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{22}H_{29}FO_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.
Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol khan, khó tan trong methylen clorid.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, C.
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 dexamethason chuẩn.
B. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lấy 2,0 ml dung dịch thu được cho vào ống nghiệm thủy tinh có nút mài, thêm 10,0 ml *dung dịch phenylhydrazin - acid sulfuric (TT)*, trộn đều và đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 20 min. Làm nguội ngay. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo ở bước sóng cực đại 419 nm không được nhỏ hơn 0,4.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Butanol bão hòa nước - toluen - ether (5 : 10 : 85).
Hỗn hợp dung môi: Methanol - methylen clorid (1 : 9).
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg dexamethason chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg betamethason chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml bằng dung dịch đối chiếu (1).
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 2/3 bản mỏng. Để bản mỏng khô ngoài không khí và kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký 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).
Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)*. Sấy bản mỏng ở 120 °C trong khoảng 10 min hoặc đến khi xuất hiện các vết. Để nguội. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính thu được trong sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc khi quan sát dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm và kích thước với vết chính thu được từ dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết, tuy vậy 2 vết này có thể không tách rời nhau hoàn toàn.
D. Thêm khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml *acid sulfuric (TT)* và lắc để hòa tan. Trong vòng 5 min, màu nâu đỏ nhạt xuất hiện. Cho dung dịch trên vào 10 ml *nước* và trộn đều, màu biến mất.
E. Trộn khoảng 5 mg chế phẩm với 45 mg *magnesi oxyd nặng (TT)* và nung trong chén nung đến khi thu được cắn gần như trắng hoàn toàn (thường dưới 5 min). Để nguội, thêm 1 ml *nước*, 0,05 ml *dung dịch phenolphtalein* (TT_1) và khoảng 1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* để làm mất màu dung dịch, lọc. Thêm 1 ml dịch lọc vào một hỗn hợp mới pha gồm 0,1 ml *dung dịch alizarin S (TT)* và 0,1 ml *dung dịch zirconyl nitrat (TT)*. Trộn đều và để yên 5 min, so sánh màu của dung dịch thu được với màu của một mẫu trắng được chuẩn bị trong cùng điều kiện. Dung dịch thử có màu vàng và dung dịch mẫu trắng có màu đỏ.

Góc quay cực riêng
Từ +86° đến +92°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi để đo.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Trộn đều 250 ml *acetonitril (TT)* với 700 ml *nước* và để cho cân bằng, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml và trộn đều.
Pha động B: *Acetonitril (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 1,5 ml *acetonitril (TT)* và 5 ml pha động A, siêu âm cho đến khi chế phẩm tan hoàn toàn, pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg dexamethason chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất B, F, G) trong 0,5 ml *acetonitril (TT)*, thêm 1 ml pha động A và siêu âm cho đến khi chế phẩm tan hoàn toàn và pha loãng thành 2,0 ml bằng pha động A.
Dung dịch đối chiếu (2): 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.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 45 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,2 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 - 15	100	0
15 - 40	100 → 0	0 → 100

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo dexamethason 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 B, F, G.
Thời gian lưu tương đối so với dexamethason (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất B khoảng 0,94; tạp chất F khoảng 1,5; tạp chất G khoảng 1,7.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số đỉnh - hõm (Hp/Hv) ít nhất là 2,0; 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 dexamethason.
Giới hạn:
Tạp chất G: Diện tích pic tạp chất G không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).
Tạp chất B, F: 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 (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 5 lần 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 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 14-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion.
Tạp chất B: 9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (betamethason).
Tạp chất C: 9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-methylpregn-4-en-3,20-dion.
Tạp chất D: 17,21-dihydroxy-16α-methyl-9β,11β-epoxypregna-1,4-dien-3,20-dion.

Tạp chất E. 17,21-dihydroxy-16α-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion.
Tạp chất F: 9-fluoro-11β,21-dihydroxy-16α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion.
Tạp chất G: 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat (dexamethason acetat).
Tạp chất H: 17-hydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4,9(11)-trien-21-yl acetat.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 105 °C).

Định lượng
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch trên thành 100,0 ml bằng *ethanol 96 % (TT)* và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng cực đại 238,5 nm. Tính hàm lượng $C_{22}H_{29}FO_5$ theo A (1 %, 1 cm), lấy giá trị A (1 %, 1 cm) của dexamethason ở bước sóng 238,5 nm là 394.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Glucocorticoid.

Chế phẩm
Viên nén, hỗn dịch nhỏ mắt.

VIÊN NÉN DEXAMETHASON
Tabellae Dexamethasoni

Là viên nén chứa dexamethason.
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 của dexamethason, $C_{22}H_{29}FO_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng khoảng 20 mg dexamethason với 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, thêm 50 ml *dicloromethan (TT)* và lắc siêu âm trong 20 min, lọc và bay hơi dịch lọc. Sấy cắn ở 105 °C trong 2 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của dexamethason.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Dung dịch acetonitril 15 % (tt/tt).
Pha động B: Acetonitril (TT).
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 2,5 mg dexamethason, thêm 10 ml *acetonitril (TT)* và lắc siêu âm, lọc qua màng lọc 0,45 µm. Pha loãng 4 ml dịch lọc thành 10 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng pha động A.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20 ml bằng pha động A.
Dung dịch đối chiếu phân giải: Hòa tan 2 mg dexamethason chuẩn và 2 mg methylprednisolon chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm), cột Hypersil ODS là phù hợp.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Nhiệt độ cột: 45 °C.
Tốc độ dòng: 2,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Ghi chú
0	100	0	Đẳng dòng
15	100 → 0	0 → 100	Bắt đầu gradient tuyến tính
40	0	100	Kết thúc chương trình, quay trở lại 100 % pha động A
41	100	0	Cân bằng với pha động A
46 = 0	100	0	Kết thúc cân bằng cột, bắt đầu lần chạy sắc ký tiếp theo

Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, với điều kiện sắc ký như trên, thời gian lưu của methylprednisolon khoảng 13 min, của dexamethason khoảng 16 min, phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa 2 pic ít nhất bằng 2,8. Có thể điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động A nếu cần.
Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1), dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch thử. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %), tổng diện tích các pic phụ không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %). Bỏ qua các pic của pha động A và các pic có có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Độ đồng đều hàm lượng
Phải đáp ứng yêu cầu Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2). Pha động và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Nghiền một viên, hòa tan trong một lượng vừa đủ *methanol 50 %* (tt/tt) để được dung dịch có chứa 0,0025 % dexamethason, lắc trong 10 min và lọc.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch dexamethason chuẩn 0,0025 % trong *methanol* 50 % (tt/tt).

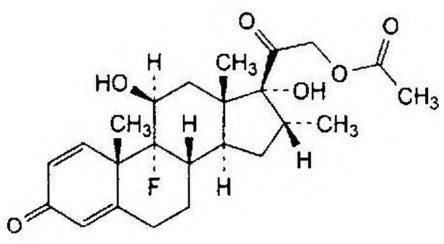
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - nước (47 : 53).
Dung dịch chuẩn: Dung dịch dexamethason chuẩn 0,0125 % trong *methanol* 50 % (tt/tt).
Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 2,5 mg dexamethason. Thêm chính xác 20 ml *methanol 50 % (tt/tt)*, lắc 20 min và lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 238 nm.
Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng dexamethason, $C_{22}H_{29}FO_5$, có trong viên dựa vào diện tích các pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{22}H_{29}FO_5$ trong dexamethason chuẩn.

Bảo quản
Đựng trong lọ nút kín, tránh ánh sáng, để nơi khô mát.

Loại thuốc
Glucocorticoid.

Hàm lượng thường dùng
0,5 mg.

DEXAMETHASON ACETAT
Dexamethasoni acetas



$C_{24}H_{31}FO_6$ P.t.l: 434,5

Dexamethason acetat là 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{24}H_{31}FO_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, đa hình.
Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, khó tan trong methylen clorid.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, C.
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 dexamethason acetat chuẩn. Nếu phổ thu được của mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong *methylen clorid (TT)*, bay hơi đến khô, đo phổ mới của cắn thu được.
B. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lấy 2,0 ml dung dịch thu được cho vào ống nghiệm thủy tinh có nút mài, thêm 10,0 ml *dung dịch phenylhydrazin - acid sulfuric (TT)*, trộn đều và đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 20 min. Làm nguội ngay. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo ở bước sóng cực đại 419 nm không được nhỏ hơn 0,35.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Trộn đều hỗn hợp gồm 1,2 thể tích *nước* và 8 thể tích *methanol (TT)* và hỗn hợp gồm 15 thể tích *ether (TT)* và 77 thể tích *methylen clorid (TT)*.
Hỗn hợp dung môi: Methanol - methylen clorid (1 : 9).
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 10 ml hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg dexamethason acetat chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg *cortison acetat (TT)* trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml bằng dung dịch đối chiếu (1).
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 3/4 bản mỏng. Để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết chính của dung dịch đối chiếu (1).
Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)*. Sấy bản mỏng ở 120 °C trong khoảng 10 min hoặc đến khi xuất hiện các vết. Để nguội. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính thu được trong sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm, và kích thước với vết chính thu được từ 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 riêng biệt rõ.
D. Thêm khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml *acid sulfuric (TT)* và lắc để hòa tan. Trong vòng 5 min, màu nâu đỏ nhạt

xuất hiện. Cho dung dịch trên vào 10 ml *nước* và trộn đều. Màu biến mất và dung dịch vẫn trong.
E. Trộn khoảng 5 mg chế phẩm với 45 mg *magnesi oxyd nặng (TT)* và nung trong chén nung đến khi thu được cắn gần như trắng hoàn toàn (thường dưới 5 min). Để nguội, thêm 1 ml *nước*, 0,05 ml *dung dịch phenolphtalein (TT_1)* và khoảng 1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* để làm mất màu dung dịch, lọc. Thêm 1 ml dịch lọc vào một hỗn hợp mới pha gồm 0,1 ml *dung dịch alizarin S (TT)* và 0,1 ml *dung dịch zirconyl nitrat (TT)*. Trộn đều và để yên 5 min, so sánh màu của dung dịch thu được với màu của một mẫu trắng được pha chế trong cùng điều kiện. Dung dịch thử có màu vàng và dung dịch mẫu trắng có màu đỏ.
F. Khoảng 10 mg chế phẩm cho phản ứng của nhóm acetyl (Phụ lục 8.1).

Góc quay cực riêng
Từ +94° đến +99°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi để đo.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Pha động: Trộn đều 380 ml *acetonitril (TT)* với 550 ml *nước* và để cho cân bằng, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml và trộn đều.
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 4 ml *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg dexamethason chuẩn (tạp chất A) và 2 mg betamethason acetat chuẩn (tạp chất D) trong 100,0 ml pha động, siêu âm khoảng 10 min (dung dịch A). Pha loãng 6,0 ml dung dịch thử và 1,0 ml dung dịch A thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan tạp chất E chuẩn của dexamethason acetat có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml pha động.
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 thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của dexamethason acetat.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A và tạp chất D, sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất E.
Thời gian lưu tương đối so với dexamethason acetat (thời gian lưu khoảng 22 min): Tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất D khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 1,2.
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 D và pic của dexamethason acetat ít nhất là 3,3.
Giới hạn:
Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).
Tạp chất A, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).
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 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) (0,5 %).
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: 9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (dexamethason).
Tạp chất B: 14-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat.
Tạp chất C: 9-fluoro-11β,17β-dihydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat.
Tạp chất D: 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-ylacetat (betamethason acetat).
Tạp chất E: 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregn-4-en-21-yl acetat.
Tạp chất F: 17-hydroxy-16α-methyl-3,20-dioxo-9β,11β-epoxypregna-1,4-dien-21-yl acetat.
Tạp chất G: 9-fluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat.
Tạp chất H: 17-hydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4,9(11)-trien-21-yl acetat.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; chân không; 105 °C).

Định lượng
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch trên với *ethanol 96 % (TT)* thành 100,0 ml. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được (Phụ lục 4.1) ở bước sóng cực đại 238,5 nm. Tính hàm lượng $C_{24}H_{31}FO_6$ theo A (1 %, 1 cm), lấy giá trị A (1 %, 1 cm) của dexamethason acetat ở bước sóng 238,5 nm là 357.

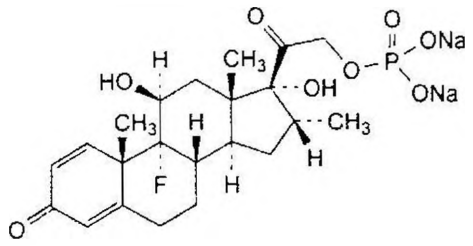
Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Glucocorticoid.

Chế phẩm
Hỗn dịch tiêm.

DEXAMETHASON NATRI PHOSPHAT

Dexamethasoni natrii phosphas



$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ P.t.l: 516,4

Dexamethason natri phosphat là 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl dinatri phosphat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng, đa hình, rất dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước, khó 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, G.

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 dexamethason natri phosphat chuẩn. Nếu phổ thu được của mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn không giống nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong một thể tích tối thiểu *ethanol 96 % (TT)*, làm bay hơi đến khô trên cách thủy và ghi lại phổ mới của cắn thu được.

B. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 5 ml *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với *ethanol (TT)*. Lấy 2,0 ml dung dịch thu được cho vào ống nghiệm thủy tinh tròn có nút mài, thêm 10,0 ml *dung dịch phenylhydrazin - acid sulfuric (TT)*, trộn đều và đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 20 min. Làm nguội ngay. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo ở bước sóng cực đại 419 nm không được nhỏ hơn 0,20.

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

Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.

Dung môi khai triển: *Acid acetic băng - nước - butanol* (2 : 2 : 6).

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 20 mg dexamethason natri phosphat chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg prednisolon natri phosphat chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml bằng dung dịch đối chiếu (1).

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 3/4 chiều dài bản mỏng. Để bản 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 giống về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)*. Sấy bản mỏng ở 120 °C trong khoảng 10 min hoặc đến khi vết xuất hiện. Để nguội. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ 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 (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết, tuy nhiên 2 vết này có thể không tách rời nhau hoàn toàn.

D. Thêm khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml *acid sulfuric (TT)* và lắc để hòa tan. Trong vòng 5 min, một màu nâu vàng nhạt xuất hiện. Cho dung dịch trên vào 10 ml *nước* và trộn đều. Màu nhạt dần và dung dịch vẫn trong.

E. Trộn khoảng 5 mg chế phẩm với 45 mg *magnesi oxyd nặng (TT)* và nung trong chén nung đến khi thu được cắn gần như trắng hoàn toàn (thường dưới 5 min). Để nguội, thêm 1 ml *nước*, 0,05 ml *dung dịch phenolphtalein* (TT_1) và khoảng 1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* để làm mất màu dung dịch, lọc. Thêm 1 ml dịch lọc vào một hỗn hợp mới pha gồm 0,1 ml *dung dịch alizarin S (TT)* và 0,1 ml *dung dịch zirconyl nitrat (TT)*. Trộn đều và để yên 5 min, so sánh màu của dung dịch thu được với màu của một mẫu trắng được chuẩn bị trong cùng điều kiện. Dung dịch thử có màu vàng và dung dịch mẫu trắng có màu đỏ.

F. Thêm vào 40 mg chế phẩm 2 ml *acid sulfuric (TT)* và đun nhẹ cho đến khi khói trắng bay lên, thêm từng giọt *acid nitric (TT)*, tiếp tục đun nóng cho đến khi dung dịch gần như không màu, làm nguội. Thêm 2 ml *nước*, đun cho đến khi khói trắng bay lên một lần nữa, làm nguội, thêm 10 ml *nước* và trung tính hóa bằng *dung dịch amoniac loãng (TT)* dùng *giấy quỳ đỏ (TT)* làm chỉ thị. Dung dịch thu được cho phản ứng (A) của natri và phản ứng (B) của phosphat (Phụ lục 8.1).

G. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu và có diện tích pic tương ứng với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

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 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm màu hơn màu mẫu N_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 7,5 đến 9,5 (Phụ lục 6.2).

Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 5 ml với *nước không có carbon dioxyd (TT)* để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +75° đến +83°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 7,0 g *amoni acetat (TT)* trong 1000 ml *nước*.

Pha động A: Trộn đều 300 ml dung dịch A và 350 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 3,8 bằng *acid acetic (TT)*, sau đó thêm 350 ml *methanol (TT)*.

Pha động B: Điều chỉnh 300 ml dung dịch A đến pH 4,0 bằng *acid acetic (TT)* sau đó thêm 700 ml *methanol (TT)*.

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg betamethason natri phosphat chuẩn (tạp chất B) và 2 mg dexamethason natri phosphat chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2 mg dexamethason natri phosphat chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A, C, D, E, F và G) trong pha động A và pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): 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.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ hấp thụ 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 theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 3,5	90	0
3,5 - 23,5	90 → 60	10 → 40
23,5 - 34,5	60 → 5	40 → 95
34,5 - 50	5	95

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo dexamethason natri phosphat chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất A, C, D, E, F và G. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất B. Thời gian lưu tương đối so với dexamethason natri phosphat (thời gian lưu khoảng 22 min): Tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất D khoảng 0,6; tạp chất E khoảng 0,8; tạp chất F khoảng 0,92; tạp chất B khoảng 0,95; tạp chất A khoảng 1,37; tạp chất G khoảng 1,41.

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 B và pic của dexamethason natri phosphat ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với 0,75.

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Tạp chất G: Diện tích pic tạp chất G không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %).

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

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 (3) (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 (3) (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 (3) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (dexamethason).

Tạp chất B: 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl dihydrogen phosphat (betamethason phosphat).

Tạp chất C, D, E, F: Với mỗi tạp chất, là một hay nhiều đồng phân đối quang của (9-fluoro-11β,17a-dihydroxy-16-methyl-3,17-dioxo-*D*-homo-androsta-1,4-dien-17a-yl)methyl dihydrogen phosphat (không xác định được hóa học lập thể ở C-16 và C-17a), hoặc (9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3,17a-dioxo-*D*-homo-androsta-1,4-dien-17-yl)methyl dihydrogen phosphat (không xác định được hóa học lập thể ở C-17).

Tạp chất G: Acid 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17β-carboxylic.

Tạp chất H: 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregn-4-en-21-yl dihydrogen phosphat.

Phosphat vô cơ

Không được quá 1 %.

Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 100 ml *nước*. Thêm vào 10 ml dung dịch này 5 ml *thuốc thử molybdovanadic (TT)*, trộn đều và để yên trong 5 min. Màu vàng của dung dịch không được đậm hơn màu vàng của mẫu đối chiếu được chuẩn bị đồng thời và theo cách tương tự với 10 ml *dung dịch phosphat mẫu 5 phần triệu PO_4 (TT)*.

Ethanol

Không được quá 3,0 % (kl/kl).

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Pha loãng 1,0 ml *propanol (TT)* thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong 5,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng 1,0 g *ethanol (TT)* thành 100,0 ml bằng *nước*. Lấy 2,0 ml dung dịch thu được, thêm vào 5,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml bằng *nước*.
Điều kiện sắc ký:
Cột (1 m × 3,2 mm) được nhồi *ethylvinylbenzen-divinylbenzen copolymer* (150 µm đến 180 µm).
Khí mang là nitrogen dùng cho sắc ký khí, lưu lượng 30 ml/min.
Detector ion hóa ngọn lửa.
Duy trì nhiệt độ cột ở 150 °C, nhiệt độ của buồng tiêm 250 °C và nhiệt độ detector 280 °C.
Thể tích tiêm: 2 µl.

Ethanol và nước
Xác định hàm lượng nước (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,200 g chế phẩm.
Tổng hàm lượng phần trăm của ethanol tìm thấy ở phép thử ethanol và hàm lượng phần trăm nước không được quá 13,0 % (kl/kl).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Trộn đều 520 ml *nước* với 2 ml *acid phosphoric (TT)*, điều chỉnh nhiệt độ dung dịch đến 20 °C và chỉnh đến pH 2,6 bằng *natri hydroxyd (TT)*. Trộn dung dịch thu được với 36 ml *tetrahydrofuran (TT)* và 364 ml *methanol (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 30,0 mg chế phẩm bằng pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 2 mg dexamethason chuẩn (tạp chất A) và 2 mg dexamethason natri phosphat chuẩn trong 2 ml *tetrahydrofuran (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động
Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 30,0 mg dexamethason natri phosphat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (7 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của dexamethason natri phosphat.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (1) để xác định pic của tạp chất A.
Thời gian lưu tương đối so với dexamethason natri phosphat (thời gian lưu khoảng 8 min) của tạp chất A khoảng 2,0.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (1), độ phân giải giữa pic của dexamethason natri phosphat và pic của tạp chất A ít nhất là 6,0.
Tính hàm lượng phần trăm của $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (2) và hàm lượng của $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ trong dexamethason natri phosphat chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Glucocorticoid.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt.

THUỐC TIÊM DEXAMETHASON
Injectio Dexamethasoni

Là dung dịch vô khuẩn của dexamethason natri phosphat trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm có thể chứa các chất ổn định.
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:

Hàm lượng dexamethason phosphat, $C_{22}H_{30}FO_8P$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel F_{254}.
Dung môi khai triển: Butanol - acid acetic băng - nước (60 : 20 : 20).
Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch chế phẩm, nếu cần, với *methanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ dexamethason phosphat 0,1 % trong *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch dexamethason phosphat 0,1 % trong *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa dexamethason phosphat 0,1 % và prednisolon natri phosphat 0,1 % trong *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min, phun lên bản mỏng còn đang nóng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)* và sấy ở 120 °C trong 10 min. Để nguội, quan sát bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, kích thước, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 2 vết, tuy nhiên 2 vết này có thể không tách nhau hoàn toàn.

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

pH
Từ 7,0 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn
Tiến hành theo chuyên luận "Phép thử nội độc tố vi khuẩn" (Phụ lục 13.2).
Không được quá 31,3 EU/mg dexamethason phosphat.

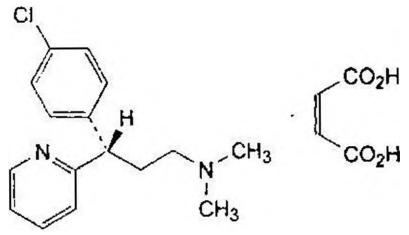
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,01 M trong hỗn hợp đồng thể tích của *methanol (TT)* và *nước*.
Dung dịch chuẩn (được pha chế ngay khi dùng): Dung dịch dexamethason natri phosphat chuẩn trong pha động có nồng độ chính xác khoảng 80 µg/ml, tính theo dexamethason phosphat.
Dung dịch thử: Lấy chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 8 mg dexamethason phosphat pha loãng thành 100 ml bằng pha động và trộn đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm), cột Lichrosorb RP 18 là thích hợp.
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,6 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 chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch chuẩn.
Tính hàm lượng dexamethason phosphat, $C_{22}H_{30}FO_8P$, trong 1 ml chế phẩm dựa vào các diện tích pic dexamethason natri phosphat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của dexamethason phosphat, $C_{22}H_{30}FO_8P$, trong dexamethason natri phosphat chuẩn.
Lấy 472,45/516,41 là hệ số chuyển đổi từ dexamethason natri phosphat sang dexamethason phosphat.

Bảo quản
Để nơi mát, trong điều kiện tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Glucocorticoid.

Hàm lượng thường dùng
4 mg/2 ml và 4 mg/1 ml (tính theo dexamethason phosphat).

DEXCLORPHENIRAMIN MALEAT
Dexchlorpheniramini maleas



$C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ P.t.l: 390,9

Dexclorpheniramin maleat là (3*S*)-3-(4-clorophenyl)-*N*,*N*-dimethyl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amin (*Z*)-butendioat, phải chứa từ 98,0 % đến 100,5 % $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng. Rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, methanol và methylen clorid.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, C, E.
Nhóm II: B, C, D, E.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của dexclorpheniramin maleat chuẩn.
B. Điểm chảy từ 110 °C đến 115 °C (Phụ lục 6.7).
C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.
D. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Nước - acid formic khan - methanol - di-isopropyl ether (3 : 7 : 20 : 70).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 56 mg *acid maleic (TT)* trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 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 12 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho 2 vết tách rõ ràng, vết phía trên có vị trí và kích thước tương ứng với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
E. Cân 0,15 g chế phẩm vào chén sứ, thêm 0,5 g *natri carbonat khan (TT)*. Đốt khoảng 10 min, để nguội. Hòa tan cắn trong 10 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)*, lọc. Lấy 1 ml dịch lọc, thêm 1 ml *nước*. Dung dịch thu được phải cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 20,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong 20 ml *nước*. pH của dung dịch thu được phải từ 4,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +22° đến +23°, 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 khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 1,0 ml *methylen clorid (TT)*.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5,0 mg brompheniramin maleat chuẩn trong 0,5 ml *methylen clorid (TT)* và thêm 0,5 ml dung dịch thử. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *methylen clorid (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh (2,3 m × 2 mm) được nhồi diatomit đã silan hóa dùng cho sắc ký khí (135 µm đến 175 µm) đã rửa acid-base và tẩm 3 % (kl/kl) hỗn hợp gồm 50 % *poly-(dimethyl) siloxan* và 50 % *poly(diphenyl)-siloxan (TT)*.

Khí mang là *nitrogen dùng cho sắc ký khí (TT)*, lưu lượng 20 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ: Cột ở 205 °C, buồng tiêm và detector ở 250 °C.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch đối chiếu. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu độ phân giải giữa pic dexclorpheniramin và pic brompheniramin ít nhất là 1,5. Tiêm dung dịch thử, tiến hành sắc ký với thời gian ít nhất gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic chính.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, không được có pic nào, trừ pic chính, có diện tích lớn hơn 0,8 lần diện tích pic dexclorpheniramin của dung dịch đối chiếu (0,4 %); tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 2 lần diện tích pic dexclorpheniramin của dung dịch đối chiếu (1 %).

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Diethylamin - isopropanol - hexan* (3 : 20 : 980).

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 3 ml *nước*, thêm vài giọt *amoniac đậm đặc (TT)* đến khi dung dịch có phản ứng kiềm, thêm 5 ml *methylen clorid (TT)*, lắc, để cho tách lớp. Bốc hơi lớp methylen clorid ở dưới trên cách thủy đến khi thu được cắn dầu. Hòa tan cắn dầu trong *isopropanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg dexclorpheniramin maleat chuẩn trong 3 ml *nước* và tiếp tục tiến hành như dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg clorpheniramin maleat chuẩn trong 3 ml *nước* và tiếp tục tiến hành như dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50 ml bằng *isopropanol (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *dẫn chất amylose của silica gel dùng cho sắc ký*.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Với các điều kiện sắc ký trên, pic đồng phân (S) xuất hiện đầu tiên.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic đồng phân đối quang (R) và pic đồng phân đối quang (S) ít nhất là 1,5. Thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) phải là thời gian lưu của đồng phân đối quang (S).

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với đồng phân đối quang (R) không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (3) (2 %) và diện tích của bất kỳ pic nào, ngoài pic chính và pic đồng phân đối quang (R), không được lớn hơn 0,25 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm, 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 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 65 °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 0,150 g chế phẩm trong 25 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 19,54 mg $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng histamin.

VIÊN NÉN DEXCLORPHENIRAMIN
Tabellae Dexchlorpheniramini

Là viên nén chứa dexclorpheniramin maleat.
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 dexclorpheniramin maleat,
$C_{16}H_{19}ClN_2$, $C_4H_4O_4$, 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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: Dung dịch acid acetic 1 M - methanol - ethyl acetat (20 : 30 : 50).
Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 5 mg dexclorpheniramin maleat với *cloroform (TT)*, lọc, bay hơi dịch lọc đến cắn. Hòa tan cắn trong 1 ml *cloroform (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch dexclorpheniramin maleat chuẩn 0,5 % trong *cloroform (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Sau đó, phun *dung dịch kali iodobismuthat (TT)* lên bản sắc ký. Vết chính thu được 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. Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 150 mg dexclorpheniramin maleat với 100 ml *dung dịch acid acetic 1 M (TT)* trong 10 min, lọc qua phễu lọc thủy tinh, chỉnh pH của dịch lọc đến pH 11 bằng *dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT)*, chiết dung dịch này 6 lần, mỗi lần 100 ml *hexan (TT)*. Tập trung các dịch chiết hexan và bốc hơi trên cách thủy đến cắn. Chuyển hết lượng cắn vào một ống nghiệm thủy tinh có vạch, hòa tan cắn trong *dimethylformamid (TT)* đến vừa đủ 15 ml, lắc đều, ly tâm nếu cần. Góc quay cực (Phụ lục 6.4) của dung dịch này, trong ống đo 100 mm, phải từ +0,24° đến +0,35°, dùng *dimethylformamid (TT)* làm mẫu trắng (phân biệt với clorpheniramin maleat).

Tạp chất liên quan
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Diethylamin - cloroform - cyclohexan (10 : 40 : 50)
Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 50 mg dexclorpheniramin maleat với *cloroform (TT)*, lọc, bay hơi dịch lọc đến cắn. Hòa tan cắn trong 1 ml *cloroform (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử với *cloroform (TT)* thành 500 thể tích.
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 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. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %). Loại bỏ các vết tại điểm xuất phát.

Định lượng
Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1).
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 40 mg dexclorpheniramin maleat chuẩn vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm *nước* vừa đủ đến vạch, lắc kỹ. Lấy chính xác 10,0 ml dung dịch này cho vào bình gạn, điều chỉnh đến pH 11 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, để nguội đến nhiệt độ phòng. Chiết 2 lần, mỗi lần với 50 ml *hexan (TT)* và lắc kỹ trong 2 min. Tập trung dịch chiết hexan vào bình gạn thứ 2. Chiết dịch chiết hexan 2 lần, mỗi lần với 40 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Tập trung dịch chiết acid vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đến vạch, lắc kỹ. Lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu, dịch lọc thu được là dung dịch chuẩn (40 µg/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 đương khoảng 8 mg dexclorpheniramin maleat vào bình gạn 250 ml có chứa sẵn 50 ml *nước*, lắc kỹ trong 10 min, điều chỉnh đến pH 11 bằng *dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT)*, để nguội đến nhiệt độ phòng. Chiết hỗn hợp trên 2 lần, mỗi lần với 75 ml *hexan (TT)*. Tập trung dịch chiết hexan vào bình gạn thứ 2. Chiết dịch chiết hexan 3 lần, mỗi lần với 50 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Tập trung dịch chiết acid vào bình định mức 200 ml, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đến vạch, lắc kỹ. Lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu, dịch lọc là dung dịch thử (40 µg/ml).
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng cực đại khoảng 264 nm, dùng mẫu trắng là *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tính hàm lượng của dexclorpheniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, có trong chế phẩm dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ trong dexclorpheniramin maleat chuẩn.

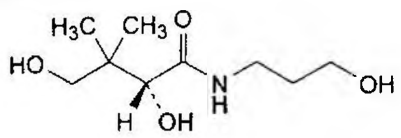
Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng histamin.

Hàm lượng thường dùng
2 mg.

DEXPANTHENOL

Dexpanthenolum



$C_9H_{19}NO_4$ P.t.l: 205,3

Dexpanthenol là (2R)-2,4-dihydroxy-*N*-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutanamid, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_9H_{19}NO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khan.

Tính chất

Chất lỏng nhớt, không màu hoặc màu hơi vàng, dễ hút ẩm, hay bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: B, C, D.
Nhóm II: A, B.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của dexpanthenol chuẩn. Kiểm tra các chất sử dụng viên nén dẹt, được chuẩn bị bằng cách nhỏ từng giọt 0,5 ml dung dịch 0,5 % của mẫu thử và mẫu chuẩn trong *ethanol (TT)* lên viên nén dẹt *kali bromid (TT)*, sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min.
B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Góc quay cực riêng.
C. Trong phần 3-Aminopropanol, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước so với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
D. Thêm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và 0,1 ml *dung dịch đồng sulfat 12,5 % (TT)* vào 1 ml dung dịch S, xuất hiện màu xanh da trời.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,500 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu N_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S không được lớn hơn 10,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +29,0° đến +32,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Dùng dung dịch S để đo.

3-Aminopropanol

Không được quá 0,5 %.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - methanol - butanol (20 : 25 : 55).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng *ethanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg dexpanthenol chuẩn trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg *3-aminopropanol (TT)* trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 100 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 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí, phun *dung dịch acid tricloracetic 10 % trong methanol (TT)*. Sấy bản mỏng ở 150 °C trong 10 min. Sau đó phun tiếp *dung dịch ninhydrin 0,1 % trong methanol* và sấy ở 120 °C đến khi xuất hiện màu. Bất kỳ vết nào tương ứng với 3-aminopropanol trong sắc ký đồ của dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Kim loại nặng

Không được quá 20 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.

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1,000 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

Thêm 50,0 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* vào 0,400 g chế phẩm. Đun sôi dưới ống sinh hàn ngược trong 5 h (tránh ẩm). Để nguội, dùng 50 ml *dioxan (TT)* để rửa ống sinh hàn (tránh ẩm). Thêm 0,2 ml *dung dịch naphtholbenzein (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch kali hydrophtalat 0,1 M (CĐ)* cho đến khi màu chuyển từ xanh sang vàng. Song song làm mẫu trắng.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 20,53 mg $C_9H_{19}NO_4$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Thuốc tương tự vitamin B_5.

VIÊN NÉN DEXPANTHENOL
Tabellae Dexpanthenoli

Là viên nén chứa dexpanthenol.
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 dexpanthenol, $C_9H_{19}NO_4$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 5 mg dexpanthenol, thêm 1 ml *ethanol (TT)*. Lọc và nhỏ từng giọt khoảng 0,5 ml dịch lọc vừa nhỏ vừa thổi một luồng khí nóng để bốc hơi ethanol tạo một màng mỏng trên đĩa *kali bromid tinh khiết IR (TT)*. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của màng mỏng thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của dexpanthenol.
B. Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với khoảng 2,5 g dexpanthenol trong 50 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*. Lọc, thêm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và 0,1 ml *dung dịch đồng sulfat 12,5 %* vào 1 ml dịch lọc, xuất hiện màu xanh da trời.
C. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic dexpanthenol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

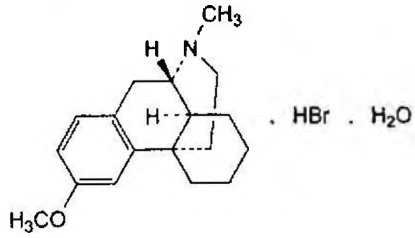
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch A - methanol (60 : 40).
Dung dịch A: Thêm 1 ml *acid phosphoric (TT)* vào 1000 ml *nước*, trộn đều.
Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch dexpanthenol chuẩn có nồng độ 0,2 mg/ml trong pha động.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g dexpanthenol chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm khoảng 60 ml pha động, lắc kỹ cho tan, thêm pha động vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 10,0 ml dịch lọc pha loãng với pha động thành 50,0 ml.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (5 µm hoặc 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 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 chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng của dexpanthenol, $C_9H_{19}NO_4$, trong viên dựa vào các diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử, và hàm lượng $C_9H_{19}NO_4$ trong dexpanthenol chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Thuốc tương tự vitamin B_5.

Hàm lượng thường dùng
100 mg.

DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMID
Dextromethorphani hydrobromidum



$C_{18}H_{25}NO.HBr.H_2O$ P.t.l: 370,3

Dextromethorphan hydrobromid là *ent*-3-methoxy-17-methylmorphinan hydrobromid monohydrat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{18}H_{25}NO.HBr$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh gần như trắng. Dễ tan trong ethanol 96 %, hơi tan trong nước.
Chảy ở khoảng 125 °C kèm theo phân hủy.

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 chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của dextromethorphan hydrobromid chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Amoniac - methylen clorid - methanol - ethyl acetat - toluen (2 : 10 : 13 : 20 : 55).
Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg dextromethorphan hydrobromid chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 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 2/3 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và phun *dung dịch kali iodobismuthat (TT)*. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và kích thước.
C. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Góc quay cực riêng.
D. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của bromid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (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).

Giới hạn acid - kiềm
Hòa tan 0,4 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* bằng cách đun nóng nhẹ, để nguội và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* và 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*. Dung dịch có màu vàng. Không quá 0,4 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* được dùng để chuyển màu của chỉ thị sang màu đỏ.

Góc quay cực riêng
Từ +28° đến +30°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi để đo.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 3,11 g *natri docusat (TT)* vào hỗn hợp gồm 400 ml *nước* và 600 ml *acetonitril (TT)*, thêm 0,56 g *amoni nitrat (TT)* và điều chỉnh đến pH 2,0 bằng *acid acetic băng (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm vào pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg tạp chất A chuẩn của dextromethorphan trong 2 ml dung dịch thử và pha loãng thành 25,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động.
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 280 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của dextromethorphan.
Thời gian lưu tương đối so với dextromethorphan (thời gian lưu khoảng 22 min): Tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 0,8; tạp chất D khoảng 0,9; tạp chất A khoảng 1,1.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của dextromethorphan và pic của tạp chất A ít nhất là 1,5.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất C với 0,2.
Tạp chất A, B, C, D: 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 (2) (0,5 %) và không được có quá 1 pic có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %).
Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,2 lần 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 2 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 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: *ent*-3-methoxymorphinan.
Tạp chất B: *ent*-17-methylmorphinan-3-ol.
Tạp chất C: *ent*-3-methoxy-17-methylmorphinan-10-on.
Tạp chất D: *ent*-(14*S*)-3-methoxy-17-methylmorphinan.

N,N-Dimethylanilin
Không được quá 10 phần triệu.
Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong 20 ml *nước* bằng cách đun nóng. Để nguội, thêm 2 ml *dung dịch acid acetic loãng (TT)*, 1 ml *dung dịch natri nitrit 1 % (TT)* và *nước* vừa đủ 25 ml, dung dịch này không được có màu đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị trong cùng thời gian, trong cùng điều kiện nhưng dùng 20 ml dung dịch *dimethylanilin (TT)* 0,25 mg/l thay cho 20 ml dung dịch chế phẩm.

Nước
Từ 4,0 % đến 5,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,200 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 một hỗn hợp gồm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* và 20 ml *ethanol 96 % (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). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* được thêm vào giữa 2 điểm uốn.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 35,23 mg $C_{18}H_{25}NO.HBr$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc giảm ho.

Chế phẩm
Viên nén, siro, dung dịch thuốc dạng phối hợp.

VIÊN NÉN DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMID

Tabellae Dextromethorphani hydrobromidi

Là viên nén chứa dextromethorphan hydrobromid.
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 dextromethorphan hydrobromid, $C_{18}H_{25}NO.HBr$, 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 G.
Dung môi khai triển: Amoniac - methylen clorid - methanol - ethyl acetat - toluen (2 : 10 : 13 : 20 : 55).
Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 15 mg dextromethorphan hydrobromid với 5 ml *methanol (TT)*, ly tâm lấy dịch trong.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch dextromethorphan hydrobromid chuẩn 0,3 % trong *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, sau đó phun *dung dịch kali iodobismuthat (TT)* lên bản sắc ký và quan sát dưới ánh sáng thường. Vết chính thu được 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 dextromethorphan hydrobromid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
C. Lấy một lượng bột viên tương đương với 20 mg dextromethorphan hydrobromid, thêm 5 ml *nước* lắc kỹ, ly tâm lấy dung dịch trong, thêm 5 giọt *dung dịch acid nitric 10 % (TT)* và 1 ml *dung dịch bạc nitrat 2 % (TT)* sẽ xuất hiện tủa vàng. Lọc lấy tủa, rửa tủa 3 lần, mỗi lần với 1 ml *nước*. Phân tán tủa trong 2 ml *nước*, thêm 1,5 ml *dung dịch amoniac 10 M (TT)*, tủa khó tan.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch chứa *natri docusat 0,007 M* và *amoni nitrat 0,007 M* trong hỗn hợp *acetonitril - nước* (70 : 30). Điều chỉnh đến pH 3,4 bằng *acid acetic băng (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 đương với khoảng 10 mg dextromethorphan hydrobromid vào bình định mức dung tích 100 ml, hòa tan và pha loãng với pha động vừa đủ đến vạch. Lắc đều, lọc.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch dextromethorphan hydrobromid chuẩn 0,01 % trong pha động.
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 280 nm.
Tốc độ dòng: 1 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 chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic dextromethorphan trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 % và hệ số đối xứng của pic dextromethorphan không được lớn hơn 2,5.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng dextromethorphan hydrobromid, $C_{18}H_{25}NO.HBr$, dựa vào các diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{25}NO.HBr$ trong dextromethorphan hydrobromid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giảm ho.

Hàm lượng thường dùng

5 mg, 10 mg, 15 mg.

DIAZEPAM

Diazepamum



$C_{16}H_{13}ClN_2O$ P.t.l: 284,7

Diazepam là 7-cloro-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{16}H_{13}ClN_2O$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng. Rất khó tan trong nước, 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 diazepam chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch tránh ánh sáng mạnh.
Pha động: Trộn đều 22 thể tích *acetonitril (TT)*, 34 thể tích *methanol (TT)* và 44 thể tích *dung dịch kali dihydrophosphat 0,34 % (TT)* đã được điều chỉnh trước về pH 5,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 0,5 ml *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan diazepam chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B và E) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel hình cầu dùng cho sắc ký* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
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 thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của diazepam.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo diazepam chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A, B và E.
Thời gian lưu tương đối so với diazepam (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất E khoảng 0,7; tạp chất A khoảng 0,8; tạp chất B khoảng 1,3.
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 E và pic của tạp chất A ít nhất là 2,5; độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của diazepam ít nhất là 6,0.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B và tạp chất E với 1,3.
Tạp chất A, B, E: 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) (0,1 %).
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 (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: 7-cloro-5-phenyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-on (nordazepam).
Tạp chất B: 2-cloro-*N*-(4-cloro-2-benzoylphenyl)-*N*-methylacetamid.
Tạp chất C: 3-amino-6-cloro-1-methyl-4-phenylquinolin-2(1*H*)-on.
Tạp chất D: [5-cloro-2-(methylamino)phenyl]phenylmethanon.
Tạp chất E: 6-cloro-1-methyl-4-phenylquinazolin-2(1*H*)-on.
Tạp chất F: 7-cloro-2-methoxy-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepin.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 2,0 g chế phẩm thử theo phương pháp 3. Dùng 4.0 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; chân không; 60 °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 0,200 g chế phẩm trong 50 ml *anhydrid acetic (TT)*, chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 mẫu trắng.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 28,47 mg $C_{16}H_{13}ClN_2O$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
An thần, gây ngủ.

Chế phẩm
Viên nén, thuốc đạn, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM DIAZEPAM
Injectio Diazepami

Là dung dịch vô khuẩn của diazepam trong nước để pha thuốc tiêm hoặc dung môi thích hợp. Chế phẩm có thể chứa các chất ổn định.
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 diazepam, $C_{16}H_{13}ClN_2O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

Định tính
A. Trong mục Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải có cực đại ở 368 nm.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi triển khai: Cloroform - methanol (100 : 10)
Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch chế phẩm với *methanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ diazepam 0,10 % trong *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch diazepam chuẩn 0,10 % trong *methanol (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bảng mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra và phun *dung dịch acid sulfuric 10 % trong ethanol (TT).* Sấy ở 105 °C trong 10 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có R_f, màu sắc và kích thước phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

pH
Từ 6,2 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng
Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với 10 mg diazepam, thêm 20 ml *đệm phosphat hỗn hợp pH 7,0 (TT)*, lắc đều. Chiết 4 lần, mỗi lần với 20 ml *cloroform (TT)*, lọc từng dịch chiết cloroform qua cùng một phễu lọc có chứa 5 g *natri sulfat khan (TT).* Tập trung dịch chiết vào bình định mức 100 ml, thêm *cloroform (TT)* đến vạch, lắc đều. Lấy chính xác 10 ml dung dịch thu được bốc hơi dưới luồng khí nitrogen đến cắn. Hòa tan cắn trong 25,0 ml *dung dịch acid sulfuric 0,05 M trong methanol.*
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 368 nm. Tính hàm lượng diazepam, $C_{16}H_{13}ClN_2O$, theo A (1 %, 1 cm), lấy 151 là giá trị A (1 %, 1 cm) của diazepam ở bước sóng 368 nm.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
An thần, giải lo âu, gây ngủ.

Hàm lượng thường dùng
Ống tiêm 10 mg/2 ml; lọ 50 mg/10 ml.

VIÊN NÉN DIAZEPAM
Tabellae Diazepami

Là viên nén chứa diazepam.
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 của diazepam, $C_{16}H_{13}ClN_2O$, từ 92,5 % đến 107,5 % 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 đo trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm phải có hai cực đại ở 242 nm và 284 nm.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Cloroform - methanol (100 : 10).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 50 mg diazepam với 10 ml *methanol (TT).* Để lắng và lấy dịch trong ở trên.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch diazepam chuẩn trong *methanol (TT)* nồng độ 5 mg/ml.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra và phun *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT).* Sấy ở 105 °C trong 10 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 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.

Tạp chất liên quan và sản phẩm phân hủy
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Ethylacetat - hexan (1 : 1).
Dung dịch thử: Lấy lượng bột viên tương đương 50 mg diazepam lắc với 5 ml *ethanol 96 % (TT)*, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Lấy 1 ml dung dịch thử pha loãng với *ethanol 96 % (TT)* vừa đủ 50 ml.
Cách tiến hành: Chấm lên bản mỏng 20 µl dung dịch thử và 5 µl dung dịch đối chiếu vừa mới pha. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm, lấy bản mỏng ra để khô tự nhiên ở nhiệt độ phòng, 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 của dung dịch đối chiếu.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Tốc độ quay: 100 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 và pha loãng dịch lọc với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 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 286 nm với mẫu trắng là *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).* Tính hàm lượng diazepam, $C_{16}H_{13}ClN_2O$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 488 là giá trị A (1 %,1 cm) của diazepam ở bước sóng cực đại 286 nm.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng diazepam so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Độ đồng đều hàm lượng
Viên nén chứa ít hơn 10 mg diazepam, phải đáp ứng yêu cầu "Độ đồng đều hàm lượng" (Phụ lục 11.2). Thực hiện phép thử giống như phần Định lượng.
Dung dịch thử: Lấy 1 viên, thêm 1 ml *nước* và để yên 15 min cho rã, thêm 80 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5 % trong methanol*, lắc 15 min và thêm dung môi này cho tới vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng nếu cần với cùng dung môi để được dung dịch có nồng độ thích hợp.

Định lượng
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng

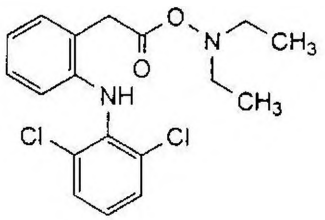
với khoảng 10 mg diazepam cho vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 5 ml *nước*, trộn đều rồi để yên 15 min, thêm khoảng 70 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5 % trong methanol*, lắc 15 min và thêm dung môi này vừa đủ tới vạch, lắc đều, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với cùng dung môi trên. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 284 nm, trong cốc đo 1 cm. Mẫu trắng là *dung dịch acid sulfuric 0,5 % trong methanol*. Tính hàm lượng diazepam theo A (1 %, 1 cm). Lấy 450 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 284 nm.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
An thần, giải lo âu, gây ngủ.

Hàm lượng thường dùng
2 mg, 5 mg, 10 mg.

DICLOFENAC DIETHYLAMIN
Diclofenacum diethylaminum



$C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_2$ P.t.l: 369,29

Diclofenac diethylamin là diethylamoni 2-[(2,6-dicloroanilino) phenyl]acetat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng đến màu be sáng. Hơi tan trong nước và aceton; dễ tan trong ethanol 96 % và methanol; thực tế không tan trong dung dịch natri hydroxyd 1 M.
Nóng chảy ở khoảng 154 °C, kèm theo phân hủy.

Định tính
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của diclofenac diethylamin.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G.*
Dung môi khai triển: *Acid hydrocloric - nước - acid acetic băng - ethyl acetat* (1 : 1 : 6 : 11).
Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm 5,0 % trong *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch diclofenac diethylamin chuẩn 5,0 % trong *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô trong luồng không khí ấm trong 10 min. Phun *dung dịch ninhydrin (TT)* và sấy ở 110 °C trong 15 min. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu cho hai vết tách rõ ràng. Hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Giới hạn acid - kiềm
pH của dung dịch chế phẩm 1 % trong *ethanol 10 % (TT)* phải từ 6,4 đến 8,4 (Phụ lục 6.2).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch chế phẩm 5 % trong *methanol (TT)* phải trong (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ của dung dịch này đo ở bước sóng 440 nm không được lớn hơn 0,05 (Phụ lục 4.1).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Dung dịch A - methanol* (34 : 66).
Dung dịch A: Dung dịch chứa 0,5 g/l *acid phosphoric (TT)* và 0,8 g/l *natri dihydrophosphat (TT)* được điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm 0,10 % trong pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 1 mg tạp chất A chuẩn của diclofenac trong 1 ml dung dịch thử và pha loãng thành 200 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm) (Cột end-capped Zorbax C8 là phù hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của diclofenac.
Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu của diclofenac khoảng 25 min và tạp chất A khoảng 12 min. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic diclofenac và pic tạp chất A không nhỏ hơn 6,5.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).
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) (0,5 %).
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:
Tạp chất A: 1-(2,6-dichlorophenyl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on.
Tạp chất B: 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]benzaldehyd.
Tạp chất C: [2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl]methanol.
Tạp chất D: Acid 2-[2-[(2-bromo-6-clorophenyl)amino]phenyl] acetic.
Tạp chất E: 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on.

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 2 g chế phẩm 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 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1 g; áp suất không quá 1 kPa, 24 h).

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

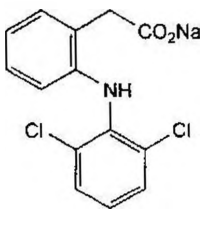
Định lượng
Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 30 ml *acid acetic khan (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 36,93 mg $C_{18}H_{22}Cl_2N_2O_2$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Ức chế cyclo-oxygenase, giảm đau và chống viêm.

Chế phẩm
Gel bôi da.

DICLOFENAC NATRI
Diclofenacum natricum



$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ P.t.l: 318,1

Diclofenac natri là natri 2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl] acetat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng, hút ẩm nhẹ. Dễ tan trong methanol, tan trong ethanol 96 %, hơi tan trong nước, khó tan trong aceton.
Chảy ở khoảng 280 °C kèm theo phân hủy.

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 diclofenac natri chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - methanol - ethyl acetat (10 : 10 : 80).
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 (1): Hòa tan 25 mg diclofenac natri chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg indomethacin chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 2 ml bằng dung dịch đối chiếu (1).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl của mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 10 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và soi dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống 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 dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ ràng.
C. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 10 ml *ethanol 96 % (TT)*. Hút 1 ml dung dịch thu được thêm 0,2 ml hỗn hợp đồng thể tích (pha ngay trước khi sử dụng) của *dung dịch kali fericyanid 0,6 %* và *dung dịch sắt (III) clorid 0,9 %*. Để yên khoảng 5 min, tránh ánh sáng. Thêm 3 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Để yên khoảng 15 min, tránh ánh sáng. Dung dịch xuất hiện màu xanh lam và tủa được tạo thành.
D. Hòa tan 60 mg chế phẩm trong 0,5 ml *methanol (TT)* và 0,5 ml *nước*. Dung dịch phải cho phản ứng đặc trưng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong của dung dịch
Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ của dung dịch (Phụ lục 4.1) đo ở bước sóng 440 nm không được lớn hơn 0,05.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp A - methanol (34 : 66).

Hỗn hợp A: 1000 ml dung dịch có chứa 0,5 g *acid phosphoric (TT)* và 0,8 g *natri dihydrophosphat (TT),* được điều chỉnh về pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT).*
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hút 2,0 ml dung dịch thử pha loãng với *methanol (TT)* thành 100,0 ml. Hút 1,0 ml dung dịch này pha loãng với *methanol (TT)* thành 10,0 ml.
Dung dịch đối chiếu (2): Hút 1,0 ml dung dịch thử chuyển vào bình định mức 200 ml, thêm 5,0 ml dung dịch tạp chất A chuẩn của diclofenac trong *methanol (TT)* nồng độ 0,2 mg/ml và pha loãng bằng *methanol (TT)* đến định mức, lắc đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *end-capped octylsilyl silica gel cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min
Thể tích tiêm: 20 µl.
Thời gian chạy sắc ký bằng 1,5 lần thời gian lưu của diclofenac.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), với điều kiện sắc ký đã mô tả ở trên, thời gian lưu của pic tạp chất A khoảng 12 min, của pic diclofenac khoảng 25 min. Độ phân giải giữa 2 pic không nhỏ hơn 6,5.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %). Tổng diện tích các pic phụ không được lớn hơn 2,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 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: 1-(2,6-dichlorophenyl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on.

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 20 ml *methanol (TT)* và tiến hành thử theo phương pháp 8. Chuẩn bị dung dịch đối chiếu từ dung dịch chì mẫu 1 phần triệu thu được bằng cách pha loãng *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT)* với *methanol (TT).*

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9. 6).
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C; 3 h).

Định lượng
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 60 ml *acid acetic băng (TT).* Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ).* Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10. 2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 31,81 mg $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$.

Bảo quản
Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống viêm không steroid.

Chế phẩm
Viên nén, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM DICLOFENAC NATRI
Injectio Diclofenaci natrii

Là thuốc tiêm chứa diclofenac natri.
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 diclofenac natri, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu hoặc có màu vàng nhạt.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Cloroform - aceton - acid formic (90 : 5 : 5)
Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích dung dịch chế phẩm tương ứng khoảng 25 mg diclofenac natri với *methanol (TT)* vừa đủ 10 ml.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 0,25 % diclofenac natri trong *methanol (TT).*
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra và làm khô bằng luồng khí nóng nhẹ. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, hình dạng 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 diclofenac natri trong sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH
Từ 8,0 đến 9,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)
Pha động: Dung dịch acid phosphoric 0,01 M - dung dịch natri dihydrophosphat 0,01 M - methanol (10 : 25 : 65).
Dung dịch chuẩn: Dung dịch diclofenac natri chuẩn 0,005 % trong hỗn hợp *methanol - nước* (65 : 35)

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chính xác dung dịch chế phẩm bằng hỗn hợp *methanol - nước* (65 : 35) để thu được dung dịch có nồng độ diclofenac natri khoảng 0,005 %.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Nhiệt độ cột: 35 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1 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, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic chính từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng diclofenac natri, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ trong diclofenac natri chuẩn.

Bảo quản
Đóng ống thủy tinh hàn kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng
Ống tiêm 75 mg/2 ml; 75 mg/3 ml.

VIÊN NÉN BAO TAN TRONG RUỘT DICLOFENAC
Tabellae Diclofenaci

Là viên nén bao tan trong ruột chứa diclofenac natri. 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:

Hàm lượng diclofenac natri, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Loại bỏ lớp bao của viên, nghiền thành bột mịn. Lấy một lượng bột tương ứng với khoảng 150 mg diclofenac natri. Thêm 0,5 ml *acid acetic băng (TT)* và 15 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm. Lọc dung dịch qua giấy lọc vào cốc đựng 15 ml *nước*, xuất hiện tủa. Lọc lấy tủa dưới áp suất giảm. Rửa tủa lại 4 lần, mỗi lần với 5 ml *nước*. Sấy ở 105 °C trong 2 h đến 3 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tủa đã sấy khô phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của diclofenac.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với Pha động và Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 50 mg diclofenac natri với 70 ml pha động trong 30 min, thêm pha động vừa đủ 100,0 ml. Lắc đều, ly tâm lấy dịch trong.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 25,0 ml bằng pha động.
Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,0005 % diclofenac natri chuẩn và 0,0005 % tạp chất A chuẩn của diclofenac trong pha động.
Cách tiến hành:
Thời gian chạy sắc ký bằng 1,5 lần thời gian lưu của diclofenac.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, với điều kiện sắc ký đã mô tả ở trên, thời gian lưu của pic tạp chất A khoảng 12 min, của pic diclofenac khoảng 25 min. Độ phân giải giữa 2 pic không nhỏ hơn 6,5.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (0,2 %). Tổng diện tích các pic phụ không được lớn hơn 2,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (0,5 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (0,05 %) và các pic có thời gian lưu tương đối so với pic chính bằng khoảng 0,67 và 0,1.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Giai đoạn trong môi trường acid
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 2 h.
Cách tiến hành: Sau thời gian qui định, lấy viên ra khỏi môi trường hòa tan và chuyển ngay sang thực hiện Giai đoạn trong môi trường đệm.
Thêm 20 ml *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)* vào cốc thử đựng môi trường hòa tan còn lại ở trên, trộn đều, lọc nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 276 nm, mẫu trắng là hỗn hợp *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và *dung dịch natri hydroxyd 5 M* (900 : 20). So sánh với dung dịch chuẩn được chuẩn bị như sau: Cân chính xác khoảng 68 mg diclofenac natri chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M*, thêm *nước* vừa đủ, lắc đều. Hút chính xác 2 ml dung dịch này vào một bình định mức 100 ml khác, thêm mẫu trắng vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Yêu cầu: Không quá 10 % lượng diclofenac natri, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, so với lượng ghi trên nhãn hòa tan trong 2 h.
Giai đoạn trong môi trường đệm
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch đệm phosphat pH 6,8.*
Dung dịch đệm phosphat pH 6,8: Hòa tan 76 g *natri phosphat tribasic (TT)* trong vừa đủ 1000 ml *nước*. Trộn đều 250 ml dung dịch này với 750 ml *dung dịch acid*

hydrocloric 0,1 M (TT), điều chỉnh đến pH 6,8 ± 0,1 bằng *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* .
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 60 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng với dung dịch đệm phosphat pH 6,8 để được dung dịch có nồng độ diclofenac natri khoảng 0,02 mg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 276 nm trong cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch đệm phosphat pH 6,8 làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch chuẩn được chuẩn bị như sau: Cân chính xác khoảng 68 mg diclofenac natri chuẩn vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M*, thêm *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Hút chính xác 3,0 ml dung dịch này vào một bình định mức dung tích 100 ml khác, thêm dung dịch đệm phosphat pH 6,8 vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng diclofenac natri, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, so với lượng ghi trên nhãn hòa tan trong cả hai giai đoạn.

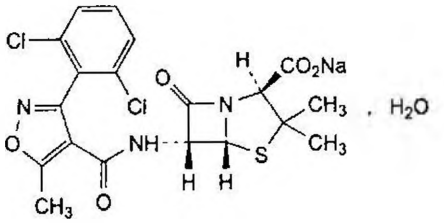
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp A - methanol (34 : 66).
Hỗn hợp A: 1000 ml dung dịch có chứa 0,5 g *acid phosphoric (TT)* và 0,8 g *natri dihydrophosphat (TT)*, được điều chỉnh về pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg diclofenac natri vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm trong 5 min, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg diclofenac natri chuẩn hòa tan trong vừa đủ 100,0 ml pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,0005 % diclofenac natri chuẩn và 0,0005 % tạp chất A chuẩn của diclofenac trong pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, với điều kiện sắc ký đã mô tả ở trên, thời gian lưu của pic tạp chất A khoảng 12 min, của pic diclofenac khoảng 25 min. Độ phân giải giữa 2 pic không nhỏ hơn 6,5.
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic diclofenac từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng diclofenac natri, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ trong diclofenac natri chuẩn.

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

Loại thuốc
Thuốc chống viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng
25 mg, 50 mg.

DICLOXACILIN NATRI
Dicloxacillinum natricum



$C_{19}H_{16}Cl_2N_3NaO_5S.H_2O$ P.t.l: 510,3

Dicloxacilin natri là natri (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[3-(2,6-diclorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]-carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat monohydrat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{16}Cl_2N_3NaO_5S$, tính theo chế phẩm khan.
Sản phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, hút ẩm.
Dễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 % và methanol.

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 dicloxacilin natri chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel đã được silan hóa.
Dung môi khai triển: Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 % được chỉnh đến pH 5,0 bằng *acid acetic băng* (30 : 70).
Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 5 ml *nước*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg dicloxacilin natri chuẩn trong 5 ml *nước*.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg cloxacilin natri chuẩn, 25 mg dicloxacilin natri chuẩn và 25 mg flucloxacilin natri chuẩn trong 5 ml *nước*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và đặt bản mỏng vào bình có hơi iod cho đến khi xuất hiện các vết. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính thu được 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 3 vết tách rõ ràng.
C. Lấy khoảng 2 mg chế phẩm vào một ống nghiệm dài khoảng 15 cm và đường kính trong khoảng 1,5 cm. Làm ẩm bằng 0,05 ml *nước* và thêm 2 ml *dung dịch formaldehyd trong acid sulfuric (TT)*. Trộn các thành phần trong ống bằng cách lắc tròn, dung dịch xuất hiện màu vàng ánh xanh. Để ống nghiệm trong bể cách thủy khoảng 1 min, dung dịch chuyển sang màu vàng.
D. Chế phẩm cho phản ứng của natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 2,50 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). Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch S đo ở bước sóng 430 nm không được lớn hơn 0,04.

pH
Từ 5,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).
Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng
Từ +128° đến +143°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *nước* 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: *Dung dịch kali dihydrophosphat 0,27 %* được điều chỉnh tới pH 5,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng - acetonitril* (75 : 25).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg dicloxacilin natri chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (2) thành 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg flucloxacilin natri chuẩn và 5 mg dicloxacilin natri chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (2) và (3).
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của dicloxacilin.
Thời gian lưu của dicloxacilin khoảng 10 min.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của flucloxacilin (pic thứ nhất) và pic của dicloxacilin (pic thứ 2) ít nhất là 2,5.
Giới hạn:
Tạp chất bất kỳ: 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) (1 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (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: Acid (4*S*)-2-[carboxy[[[3-(2,6-dichlorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (các acid penicilloic của dicloxacilin).
Tạp chất B: Acid (2*RS*,4*S*)-2-[[[[3-(2,6-dichlorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]methyl]-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylic (các acid penilloic của dicloxacilin).
Tạp chất C: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (acid 6-aminopenicilanic).
Tạp chất D: Acid 3-(2.6-dichlorophenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxylic.

N,N-Dimethylanilin
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Acid 2- ethylhexanoic
Không được quá 0,8 % (kl/kl) (Phụ lục 10.17).

Nước
Từ 3,0 % đến 4,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,300 g chế phẩm.

Chất gây sốt
Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp loại bỏ chất gây sốt thì chế phẩm phải đáp ứng phép thử chất gây sốt (Phụ lục 13.4).
Tiêm 1 ml dung dịch chứa 20 mg chế phẩm trong 1 ml *nước cất pha tiêm* cho 1 kg trọng lượng thỏ.

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 (1).
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic dicloxacilin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) thu được từ 6 lần tiêm không được lớn hơn 1,0 %.
Tính hàm lượng phần trăm $C_{19}H_{16}Cl_2N_3NaO_5S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{19}H_{16}Cl_2N_3NaO_5S$ trong dicloxacilin natri chuẩn.

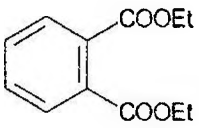
Bảo quản
Trong bao bì kín, ở nhiệt độ dưới 25 °C. Nếu là chế phẩm vô khuẩn thì bao bì phải được tiệt trùng, kín, chống nhiễm khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm
Nang, bột pha tiêm.

DIETHYL PHTALAT

Diethylis phthalas



$C_{12}H_{14}O_4$ P.t.l: 222,2

Diethyl phtalat là diethyl benzen-1,2-dicarboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % (kl/kl) $C_{12}H_{14}O_4$.

Tính chất
Chất lỏng sánh, trong suốt, không màu hoặc có màu vàng rất nhạt. Thực tế không tan trong nước, hòa lẫn với ethanol 96 % và với ether.

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 diethyl phtalat chuẩn, dùng kỹ thuật phim mỏng.
B. Tỷ trọng tương đối: Từ 1,117 đến 1,121 (Phụ lục 6.5).
C. Chỉ số khúc xạ: Từ 1,500 đến 1,505 (Phụ lục 6.1).
D. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}
Dung môi khai triển: Heptan - ether (30 : 70).
Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *ether (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg diethylphtalat chuẩn trong *ether (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 trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí rồi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết chính thu được từ sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
E. Lấy khoảng 0,1 ml chế phẩm, thêm 0,25 ml *acid sulfuric (TT)* và 50 mg *resorcinol (TT)*. Đun trên cách thủy trong 5 min. Để nguội, thêm 10 ml *nước* và 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 42 % (TT)*. Dung dịch trở nên vàng hoặc vàng nâu và có huỳnh quang xanh lục.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Chế phẩm phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu V_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid
Hòa tan 20,0 g chế phẩm trong 50 ml *ethanol 96 % (TT)* đã được trung hòa trước với *dung dịch phenolphtalein (TT)*. Nhỏ *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tới khi xuất hiện lại màu hồng. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tiêu thụ không được quá 0,1 ml.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2), dùng *naphtalen (TT)* làm chuẩn nội.
Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 60 mg *naphtalen (TT)* trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (1): Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *methylen clorid (TT)*, thêm 2,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 20,0 ml bằng *methylen clorid (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Lấy 1,0 ml dung dịch thử (1), thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội và và pha loãng thành 100,0 ml bằng *methylen clorid (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột thủy tinh có chiều dài 2 m và đường kính trong 2 mm, được nhồi *diatomit đã silan hóa dùng cho sắc ký khí (TT)* (150 µm đến 180 µm) được tẩm 3 % (kl/kl) *polymethyl phenylsiloxan (TT)*.
Khí mang là *nitơ dùng cho sắc ký (TT)* có lưu lượng 30 ml/min.
Detector ion hóa ngọn lửa.
Giữ nhiệt độ của cột ở 150 °C, nhiệt độ của buồng tiêm mẫu và detector ở 225 °C.
Thể tích tiêm: 1 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu, các chất được rửa giải theo thứ tự như sau: Naphtalen và diethylphtalat. Điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của pic

naphtalen không được nhỏ hơn 50 % thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic naphtalen và diethyl phtalat ít nhất là 10.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử (1), trên sắc ký đồ thu được không có pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của chuẩn nội.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu. Tiến hành sắc ký dung dịch thử trong thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của diethylphtalat.
Từ sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, tính tỷ lệ (R) giữa diện tích pic của diethyphtalat và diện tích pic của chuẩn nội. Từ sắc ký đồ của dung dịch thử (2), tính tỷ lệ giữa tổng diện tích của các pic ngoài pic chính, pic chuẩn nội và pic dung môi, với diện tích pic của chuẩn nội, tỷ lệ này không được lớn hơn R (1,0 %).

Nước
Không được quá 0,2 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 5,0 g chế phẩm.

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

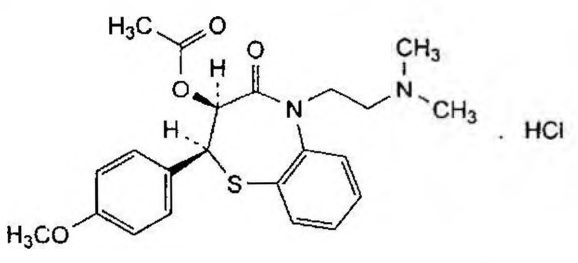
Định lượng
Cân 0,750 g chế phẩm vào bình thủy tinh dung tích 250 ml. Thêm 25,0 ml *dung dịch kali hydroxyd 0,5 N trong ethanol (CĐ)* và vài viên đá bọt. Đun sôi trên cách thủy dưới ống sinh hàn ngược trong 1 h. Thêm 1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* và chuẩn độ ngay bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,5 N (CĐ)*. Song song làm mẫu trắng.
1 ml *dung dịch kali hydroxyd 0,5 N trong ethanol (CĐ)* tương đương với 55,56 mg $C_{12}H_{14}O_4$.

Bảo quản
Trong lọ kín, để nơi khô mát.

Loại thuốc
Trị ghẻ, ngứa.

Chế phẩm
Thuốc mỡ DEP.

DILTIAZEM HYDROCLORID
Diltiazemi hydrochloridum



$C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ P.t.l: 451,0

Diltiazem hydroclorid là (2*S*,3*S*)-5-[2-(dimethylamino) ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-3-yl acetat hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng.
Dễ tan trong nước, trong methanol và trong methylen clorid, khó tan trong ethanol. Nóng chảy ở 213 °C kèm theo phân hủy.

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 diltiazem hydroclorid chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Acid acetic - nước - methylen clorid - ethanol (1 : 3 : 10 : 12)
Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,10 g diltiazem hydroclorid chuẩn trong *methylen clorid (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 10 cm, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
C. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml *nước*. Thêm 1 ml *dung dịch amoni reineckat (TT)*, tủa màu hồng được tạo thành.
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 1,00 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20,0 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
Pha loãng 2,0 ml dung dịch S thành 10,0 ml với *nước không có carbon dioxyd (TT)*, pH của dung dịch thu được phải từ 4,3 đến 5,3 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng
Từ +115° đến +120°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Xác định trên dung dịch thu được bằng cách pha loãng 5,0 ml dung dịch S thành 25,0 ml với *nước*.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm pH 4,5: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1 lít *nước*, thêm 0,1 ml *N,N-dimethyl octylamin (TT)*, điều chỉnh đến pH 4,5 bằng dung dịch *acid phosphoric loãng (TT)*.
Pha động: Ethanol - acetonitril - dung dịch đệm pH 4,5 (5 : 25 : 70).
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 200,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg diltiazem hydroclorid chuẩn trong pha động và pha loãng thành 200,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg tạp chất A chuẩn của diltiazem trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với pha động. Lấy 1,0 ml dung dịch này, thêm 1,2 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 100,0 ml với pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 0,3 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động.
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 240 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch đối chiếu (3): Điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ ít nhất bằng 10 % thang đo.
Tiêm dung dịch đối chiếu (2): Độ phân giải giữa 2 pic diltiazem hydroclorid và tạp chất A không được nhỏ hơn 4,0; hệ số đối xứng của pic tạp chất A và pic diltiazem hydroclorid không được lớn hơn 2,0. Nếu cần, điều chỉnh nồng độ của N,N-dimethyloctylamin trong pha động.
Tiêm dung dịch thử: Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của pic chính.
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tổng diện tích của tất cả các pic (trừ pic chính) không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %), bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,025 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3).
Ghi chú:
Tạp chất A: (2*R*,3*S*)-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2- (4-methoxyphenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzo-thiazepin-3-yl acetat.

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 20,0 ml với *nước*. Lấy 12,0 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.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C - 105 °C, 2 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 0,400 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 2 ml *acid formic khan (TT)* và 60 ml *anhydrid acetic (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 45,1 mg $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc đối kháng calci, trị đau thắt ngực và tăng huyết áp.

Chế phẩm
Viên nén, viên nén giải phóng chậm, nang.

VIÊN NÉN DILTIAZEM
Tabellae Diltiazemi

Là viên nén hay viên nén bao phim chứa diltiazem hydroclorid. 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 diltiazem hydroclorid, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 1 viên, thêm 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* lắc kỹ và lọc. Thêm 2 ml dung dịch amoni cobalthiocyanat vào 2 ml dịch lọc và thêm 5 ml *cloroform (TT)*. Lắc kỹ, màu xanh lam xuất hiện trong lớp cloroform.
Dung dịch amoni cobalthiocyanat: Hòa tan 17,4 g *amoni thiocyanat (TT)* và 8,0 g *cobalt clorid (TT)* bằng *nước* trong bình định mức 100 ml rồi thêm *nước* vừa đủ thể tích, lắc đều.
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 diltiazem hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, dung dịch phân giải, điều kiện sắc ký như mô tả trong mục Định lượng.
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột viên trong *ethanol 96 % (TT)* để được dung dịch có nồng độ diltiazem 1 mg/ml.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử trong 200,0 ml *ethanol 96 % (TT)*.
Cách tiến hành:
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, chạy sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic chính.
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 hơn 2 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 30 min, 180 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định (30 min và 180 min), lấy 10 ml dịch hòa tan, bù thể tích đã lấy ra ở thời điểm 30 min. Lọc và pha loãng dịch lọc thu được với *nước* để được dung dịch có nồng độ khoảng 8 µg/ml (dung dịch thử). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử ở bước sóng 240 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *nước*.
Tính hàm lượng diltiazem hydroclorid, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch diltiazem hydroclorid chuẩn có nồng độ tương đương dung dịch thử trong cùng dung môi.
Yêu cầu: Không quá 60 % (Q) lượng diltiazem hydroclorid, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min và không ít hơn 75 % (Q) được hòa tan trong 180 min.
Tại thời điểm 30 min, đánh giá theo Q như sau: bước S_1, lượng dược chất hòa tan từ mỗi viên không lớn hơn Q; bước S_2, lượng dược chất hòa tan trung bình của 12 viên không lớn hơn Q và từ mỗi viên không lớn hơn Q + 10 %; bước S_3, lượng dược chất hòa tan trung bình của 24 viên không lớn hơn Q và không quá 2 viên lớn hơn Q + 10 %, không có viên nào lớn hơn Q + 25 %.

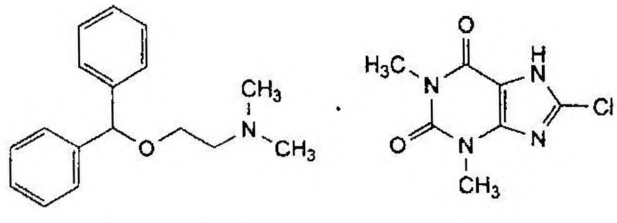
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch A: Hòa tan 1,16 g *acid d-camphor sulfonic* trong *dung dịch natri acetat 0,01 M* và hòa loãng thành 1000 ml với cùng dung môi, điều chỉnh đến pH 6,2 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*.
Pha động: *Dung dịch A - acetonitril - methanol (50 : 25 : 25)*. Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan diltiazem hydroclorid chuẩn trong *ethanol 96 % (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ diltiazem chính xác khoảng 0,1 mg/ml.
Dung dịch phân giải: Lấy 5,0 ml dung dịch chuẩn thêm 2 giọt *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, lắc kỹ trong 1 min, thêm 2 giọt *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và trộn đều.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên đã loại bỏ lớp bao phim và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 10 mg diltiazem hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml *ethanol 96 % (TT)*, lắc siêu âm trong 10 min, thêm *ethanol 96 % (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc kỹ và lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) hoặc cột tương đương, được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.
Tốc độ dòng: 1,6 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 phân giải, trên sắc ký đồ thu được số đĩa lý thuyết của cột tính theo pic diltiazem không được nhỏ hơn 1200, hệ số phân giải giữa pic diltiazem và desacetyl diltiazem (thời gian lưu tương đối so với diltiazem khoảng 0,65) phải lớn hơn 2,5.
Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic diltiazem không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng diltiazem hydroclorid, $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ của diltiazem hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.
Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ẩm và ánh sáng.

Loại thuốc
Đối kháng calci, trị đau thắt ngực và tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng
60 mg.

DIMENHYDRINAT
Dimenhydrinatum



$C_{17}H_{21}NO,C_7H_7ClN_4O_2$ P.t.l: 470,0

Dimenhydrinat là diphenhydramin [2-(diphenylmethoxy)-*N,N*-dimethylethalamin] 8-clorotheophylin (8-cloro -1,3-dimethyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion), phải chứa từ 53,0 % đến 55,5 % diphenhydramin ($C_{17}H_{21}NO$; p.t.l: 255,4) và từ 44,0 % đến 46,5 % 8-clorotheophylin ($C_7H_7ClN_4O_2$; p.t.l: 214,6), tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, hoặc tinh thể không màu. Khó tan trong nước và dễ 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 dimenhydrinat chuẩn.
B. Điểm chảy: Từ 102 °C đến 106 °C (Phụ lục 6.7).
C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 3 ml *nước* và 3 ml *ethanol 96 % (TT)*, thêm 6 ml *nước* và 1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*, làm lạnh trong nước đá trong 30 min, nếu cần cọ thành ống nghiệm bằng đũa thủy tinh để tạo tủa kết tinh. Hòa tan khoảng 10 mg tủa tạo thành trong 1 ml *acid hydrocloric (TT)*, thêm 0,1 g *kali clorat (TT)* và bốc hơi đến khô trong một đĩa sứ. Cặn màu đỏ tạo thành, màu sẽ chuyển sang đỏ tím khi đặt vào trong hơi amoniac.
D. Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 10 ml *ethanol 96 % (TT)*. Thêm 10 ml *dung dịch acid picric 1 % (TT)* và cọ vào thành ống nghiệm bằng đũa thủy tinh để tạo tủa kết tinh. Rửa tủa bằng *nước* và sấy ở 100 °C đến 105 °C, nhiệt độ nóng chảy của tủa từ 130 °C đến 134 °C (Phụ lục 6.7).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Thêm vào 0,4 g chế phẩm 20 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, lắc trong 2 min và lọc. pH của dịch lọc thu được phải từ 7,1 đến 7,6 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Hòa tan 10,0 g *triethylamin* (TT_1) trong 950 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.
Pha động B: *Acetonitril* (TT_1).
Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - nước (18 : 82).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 57 mg diphenhydramin hydroclorid chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của diphenhydramin (tạp chất F) trong 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan dimenhydrinat chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A và E) có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml hỗn hợp dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 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 225 nm.
Nhiệt độ cột: 30 °C.
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)	Tốc độ dòng (ml/min)
0 - 2	82	18	1,2
2 - 15	82 → 50	18 → 50	1,2
15 - 20	50 → 20	50 → 80	1,2 → 2,0
20 - 30	20	80	2,0

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo dimenhydrinat chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để định tính tạp chất A và E; sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để định tính tạp chất F.
Thời gian lưu tương đối so với diphenhydramin (thời gian lưu khoảng 13 min): tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất E khoảng 0,7 min; tạp chất F khoảng 0,95.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất F và pic của diphenhydramin không được nhỏ hơn 1,5.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Tạp chất A và F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).
Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E không được lớn hơn 0,75 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).
Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được 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 2,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 1,3-dimethyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (theophylin).
Tạp chất C: 1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (cafein).
Tạp chất D: *N*-[2-(diphenylmethoxy)ethyl]-*N*,*N*',*N*'-trimethyl-ethan-1,2-diamin.
Tạp chất E: 8-cloro-1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (8-clorocafein).

Tạp chất F: 2-(diphenylmethoxy)-*N*-methylethanamin (tạp chất A của diphenhydramin).
Tạp chất G: *N,N*-dimethyl-2-[(*RS*)-(4-methylphenyl)(phenyl) methoxy]ethanamin (4-methyldiphenhydramin).
Tạp chất H: 2-[(*RS*)-(4-bromophenyl)-(phenyl)methoxy]-*N,N*-dimethylethanamin (4-bromodiphenhydramin).
Tạp chất I: diphenylmethanol (benzhydrol).
Tạp chất J: diphenylmethanon (benzophenon).
Tạp chất K: [oxybis(methanetriyl)]tetrabenzen.

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

Định lượng
Diphenhydramin
Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 60 ml *acid acetic khan (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 25,54 mg $C_{17}H_{21}NO$.
8-Clorotheophylin
Thêm 50 ml *nước*, 3 ml *dung dịch amoniac loãng (TT)* và 0,6 g *amoni nitrat (TT)* vào 0,800 g chế phẩm, đun nóng trên cách thủy trong 5 min. Thêm 25,0 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* và tiếp tục đun nóng trên cách thủy trong 15 min, thường xuyên lắc. Để nguội, thêm 25 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* và pha loãng thành 250,0 ml với *nước*. Lọc và bỏ 25 ml dịch lọc đầu. Sử dụng 5 ml *dung dịch sắt (III) amoni sulfat 10 % (TT)* làm chỉ thị, chuẩn độ 100,0 ml dịch lọc bằng *dung dịch amoni thiocyanat 0,1 N (CĐ)* đến màu nâu vàng.
1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 21,46 mg $C_7H_7ClN_4O_2$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Đối kháng thụ thể histamin H_1.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN DIMENHYDRINAT
Tabellae Dimenhydrinati

Là viên nén chứa dimenhydrinat.
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 dimenhydrinat, $C_{17}H_{21}NO.C_7H_7ClN_4O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng 8-clorotheophylin, $C_7H_7ClN_4O_2$, từ 43,4 % đến 47,9 % của hàm lượng dimenhydrinat.

Định tính
Trong phần Định lượng, hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của hai pic 8-clorotheophylin và diphenhydramin 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: 45 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, pha loãng dịch lọc đến nồng độ khoảng 14 µg/ml với *nước*, nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 276 nm với mẫu trắng là *nước*. So sánh với dung dịch chuẩn có nồng độ tương đương pha trong *nước*.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng dimenhydrinat 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, điều kiện sắc ký, dung dịch thử, dung dịch phân giải, kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic 8-clorotheophylin trên sắc ký đồ bằng khoảng 10 % chiều cao của thang đo. Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu và dung dịch thử, thời gian ghi sắc ký bằng 2 lần thời gian lưu của pic diphenhydramin.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ đạt được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với pic theophylin không được lớn hơn 0,75 lần diện tích pic 8-clorotheophylin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Tổng diện tích của các pic phụ, không được lớn hơn diện tích của pic chính 8-clorotheophylin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - dung dịch đệm triethylamin pH 3,2 (1 : 1).
Dung dịch đệm triethylamin pH 3,2: Hỗn hợp gồm 8 ml *acid phosphoric (TT)* và 14 ml *triethylamin (TT)* trong vừa đủ 1000 ml *nước*, điều chỉnh về pH 3,2 với *triethylamin (TT)*, thêm 500 ml *nước* và trộn đều.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác dimenhydrinat chuẩn trong pha động để được dung dịch có nồng độ khoảng 0,3 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 30 mg dimenhydrinat vào bình định mức 100 ml, thêm pha động và lắc siêu âm để hòa tan, hòa loãng với pha động đến vừa đủ định mức, lắc kỹ và lọc.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng theophylin chuẩn và dimenhydrinat chuẩn trong pha động để được dung dịch có nồng độ mỗi chất khoảng 20 µg/ml.

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 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 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 phân giải. Thứ tự rửa giải các pic lần lượt là: theophylin, 8-clorotheophylin và diphenhydramin; độ phân giải giữa pic theophylin và 8-clorotheophylin không nhỏ hơn 1,5; số đĩa lý thuyết của cột tính theo pic diphenhydramin không được dưới 2000. Tiến hành tiêm lặp lại dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng dimenhydrinat, $C_{17}H_{21}NO.C_7H_7ClN_4O_2$ và hàm lượng 8-clorotheophylin, $C_7H_7ClN_4O_2$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{17}H_{21}NO.C_7H_7ClN_4O_2$ của dimenhydrinat chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc kháng histamin (H_1).

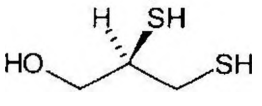
Hàm lượng thường dùng

15 mg, 25 mg, 50 mg.

DIMERCAPROL

Dimercaprolum

B.A.L



và đồng phân đối quang

$C_3H_8OS_2$ P.t.l: 124,2

Dimercaprol là (2*RS*)-2,3-disulfanylpropan-1-ol, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_3H_8OS_2$.

Tính chất

Chất lỏng trong suốt không màu hoặc màu vàng nhạt, có mùi tỏi.

Tan trong nước và dầu lạc, hòa lẫn với ethanol 96 % và benzyl benzoat.

Định tính

A. Hòa tan 0,05 ml chế phẩm trong 2 ml *nước*, thêm 1 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)*. Màu của iod biến mất ngay.

B. Hòa tan 0,1 ml chế phẩm trong 5 ml *nước*, thêm 2 ml *dung dịch đồng sulfat 12,5 % (TT)*. Tủa màu xanh đen xuất hiện và chuyển nhanh sang màu xám đen.

C. Trong bình nón có nút mài trộn 0,6 g *natri bismuthat (TT)* (đã được đun trước đó ở 200 °C trong 2 h) với hỗn hợp gồm 2,8 ml *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)* và 6 ml *nước*. Thêm 0,2 ml chế phẩm, trộn đều và để 10 min, thỉnh thoảng lắc. Lấy 1 ml chất lỏng phía trên, thêm 5 ml *dung dịch muối natri của acid cromotropic 0,4 % trong acid sulfuric đậm đặc*, trộn đều. Đun trong cách thủy 15 min, màu đỏ tím xuất hiện.

Độ trong và màu sắc của chế phẩm

Chế phẩm phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm hơn màu mẫu N_6 hoặc VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Thêm 0,25 ml *dung dịch lục bromocresol (TT_1)* và 0,3 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*. Màu của dung dịch phải vàng. Để chuyển sang màu xanh, không được dùng quá 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*.

Chỉ số khúc xạ

Từ 1,568 đến 1,574 (Phụ lục 6.1).

Halogen

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 25 ml *dung dịch kali hydroxyd trong ethanol (TT)*, đun hồi lưu 2 h. Làm bay hơi ethanol bằng cách bốc hơi trong luồng khí nóng, thêm 20 ml *nước*, để nguội. Thêm vào hỗn hợp 40 ml *nước* và 10 ml *dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc (TT)*, đun sôi nhẹ trong 10 min, để nguội, lọc nhanh. Thêm 10 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)*, 5,0 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* và 2 ml *dung dịch sắt (III) amoni sulfat (TT)*, định lượng bằng *dung dịch amoni thiocyanat 0,1 N (CĐ)* cho đến màu vàng đỏ. Thực hiện song song mẫu trắng trong cùng điều kiện. Thể tích dung dịch chuẩn độ dùng cho 2 lần định lượng không được lệch nhau quá 1,0 ml.

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 40 ml *methanol (TT)*. Thêm 20 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* và 50,0 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)*. Để yên 10 min rồi chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)*. Thực hiện song song mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* tương đương với 6,21 mg $C_3H_8OS_2$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, đổ đầy. Tránh ánh sáng, ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Loại thuốc
Trị ngộ độc arsen, vàng và thủy ngân.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM DIMERCAPROL
Injectio Dimercaproli

Thuốc tiêm dimercaprol là dung dịch vô khuẩn của dimercaprol trong hỗn hợp benzyl benzoat và dầu thực vật. 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 dimercaprol, $C_3H_8OS_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu hoặc màu vàng nhạt, có mùi khó chịu.

Định tính
Lấy một lượng chế phẩm tương ứng với 30 mg dimercaprol, lắc với hỗn hợp gồm 1 giọt *dung dịch cobalt clorid 0,5 %* và 5 ml *nước*, xuất hiện màu vàng nâu.

pH
Lắc một lượng chế phẩm với cùng một thể tích *nước* trong 2 min và để tách lớp. Lọc lớp nước qua giấy lọc trung tính, pH của dung dịch nước thu được từ 4,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Thử vô khuẩn
Thử theo phương pháp màng lọc (Phụ lục 13.7).

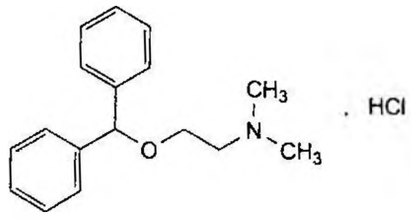
Định lượng
Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 0,1 g dimercaprol vào một bình nón, thêm 50 ml hỗn hợp *methanol - ether* (3 : 1), lắc đều. Chuẩn độ bằng *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* đến khi có màu vàng bền vững. Song song tiến hành mẫu trắng.
1 ml dung dịch *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* tương đương với 6,21 mg $C_3H_8OS_2$.
Xác định khối lượng riêng (g/ml) của chế phẩm (Phụ lục 6.5) để tính hàm lượng dimercaprol ra phần trăm khối lượng/ thể tích.

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

Loại thuốc
Điều trị ngộ độc kim loại nặng.

Hàm lượng thường dùng
5 g/100 ml; 10 g/100 ml.

DIPHENHYDRAMIN HYDROCLORID
Diphenhydraminum hydrochloridum



$C_{17}H_{21}NO.HCl$ P.t.l: 291,8

Diphenhydramin hydroclorid là 2-(diphenylmethoxy)-*N,N*-dimethylethanamin hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{17}H_{21}NO.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hay gần như trắng. Rất dễ tan trong nước, dễ tan 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 diphenhydramin hydroclorid chuẩn, chuẩn bị mẫu đo dạng đĩa nén.
B. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm. Phổ thu được có 3 cực đại hấp thụ ở các bước sóng 253 nm, 258 nm và 264 nm. Tỷ số độ hấp thụ cực đại đo ở bước sóng 258 nm so với độ hấp thụ cực đại đo ở bước sóng 253 nm trong khoảng từ 1,1 đến 1,3. Tỷ số độ hấp thụ cực đại đo ở bước sóng 258 nm so với độ hấp thụ cực đại đo ở bước sóng 264 nm trong khoảng từ 1,2 đến 1,4.
C. Điểm chảy từ 168 °C đến 172 °C (Phụ lục 6.7).
D. Chế phẩm phải cho các phản ứng đặc trưng 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 *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S và dung dịch pha loãng 5 lần từ dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2). Màu của dung dịch S không được đậm hơn màu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid kiềm
Thêm 0,15 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* và 0,25 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* vào 10 ml dung dịch S. Dung dịch thu được có màu hồng. Dung dịch này phải chuyển sang màu vàng khi thêm không quá 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ).*

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 0,54 % được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (TT) (35 : 65).

Dung dịch thử: Hòa tan 70 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): 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 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg tạp chất A chuẩn của diphenhydramin và 5 mg *diphenylmethanol (TT)* trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được và 1,5 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 7 lần thời gian lưu của diphenhydramin.

Thời gian lưu tương đối so với diphenhydramin (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,5; tạp chất C khoảng 1,8; tạp chất D khoảng 2,6; tạp chất E khoảng 5,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của diphenhydramin và pic của tạp chất A ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất D với 0,7.

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 (1) (0,5 %).

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

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) (1,0 %).

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 (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 2-(diphenylmethoxy)-*N*-methylethanamin.

Tạp chất B: 2-[(*RS*)-(4-methylphenyl)phenylmethoxy]-*N,N*-dimethylethanamin.

Tạp chất C: 2-[(*RS*)-(4-bromophenyl)phenylmethoxy]-*N,N*-dimethylethanamin.

Tạp chất D: diphenylmethanol (benzhydrol).

Tạp chất E: diphenylmethanon (benzophenon).

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 *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* thêm vào giữa hai điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 29,18 mg $C_{17}H_{22}ClNO$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng histamin, chất đối kháng thụ thể histamin H_1.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc tiêm, kem bôi, dung dịch uống.

DUNG DỊCH THUỐC DIPHENHYDRAMIN

Solutio Diphenhydramini

Là dung dịch thuốc uống chứa diphenhydramin hydroclorid, có thể chứa các chất tạo màu và mùi vị phù hợp.

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 diphenhydramin hydroclorid, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, 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 G.*

Dung môi khai triển: Ethanol 96 % - acid acetic băng - nước (50 : 30 : 20)

Dung dịch thử: Acid hóa một thể tích dung dịch thuốc tương ứng 50 mg diphenhydramin hydroclorid bằng *dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT)*, lắc 3 lần, mỗi lần với 20 ml *ether (TT)*, bỏ lớp ether, chiết lớp nước 2 lần, mỗi lần với 20 ml *cloroform (TT)*. Lắc dịch chiết cloroform thu được với *natri sulfat khan (TT)*. Lọc, bốc hơi dịch lọc đến khô. Hòa tan cắn đã để nguội trong 5 ml *cloroform (TT)*.

Dung dịch đối chiếu: Chứa 1 % diphenhydramin hydroclorid chuẩn trong *cloroform (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 5 µl mỗi 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 và phun *dung dịch kali iodobismuthat (TT)* (Thuốc thử Dragendorff). 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 và màu sắc.

B. Bốc hơi 1 ml dung dịch thử ở phép thử A, hòa tan cắn trong 0,15 ml *nước*, thêm 2 ml *acid sulfuric (TT)*, màu vàng được tạo thành. Thêm 0,5 ml *acid nitric (TT)*, màu chuyển thành đỏ. Thêm 15 ml *nước*, để nguội, thêm 5 ml *cloroform (TT)*, lắc và để yên cho tách lớp, lớp cloroform có màu tím.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel H.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol (80 : 20)

Dung dịch thử: Sử dụng dung dịch thử ở phép thử A ở mục Định tính.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng *cloroform (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 5 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Để khô bản mỏng và triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ngoài không khí và phun *dung dịch kali iodobismuthat (TT)*. Bất kỳ vết phụ nào ngoài vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải không được đậm màu hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước - triethylamin (50 : 50 : 0,5), điều chỉnh bằng *acid acetic băng (TT)* đến pH 6,5. Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch thử: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương với khoảng 50 mg diphenhydramin hydroclorid vào bình định mức 100 ml, pha loãng với *nước* đến vạch và lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác diphenhydramin hydroclorid chuẩn trong *nước* để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,5 mg/ml.

Dung dịch phân giải: Hòa tan khoảng 5 mg benzophenon trong 5 ml *acetonitril (TT)*, pha loãng với *nước* thành 100 ml và lắc đều. Lấy 1,0 ml dung dịch này và 5 mg diphenhydramin hydroclorid chuẩn vào bình định mức 10 ml, thêm *nước* đến vạch, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *silica gel được biến đổi hóa học gắn với nhóm cyano* (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiêm dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic benzophenon và pic diphenhydramin không nhỏ hơn 2.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic diphenhydramin đáp ứng từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %. Hệ số đối xứng của pic diphenhydramin không được lớn hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử, tính hàm lượng của diphenhydramin hydroclorid, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{17}H_{21}NO.HCl$ trong diphenhydramin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng histamin.

Hàm lượng thường dùng

12,5 mg/5 ml.

VIÊN NÉN DIPHENHYDRAMIN

Tabellae Diphenhydramini

Là viên nén chứa diphenhydramin 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 diphenhydramin hydroclorid, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương đương với 50 mg diphenhydramin hydroclorid, chiết bằng *cloroform (TT)* 2 lần, mỗi lần 10 ml. Lọc dịch chiết, bốc hơi dịch lọc đến cắn, lấy khoảng 5 mg cắn hòa tan trong 0,15 ml *nước*, thêm 2 ml *acid sulfuric (TT)*, màu vàng được tạo thành. Thêm 0,5 ml *acid nitric (TT)*, màu chuyển thành đỏ. Thêm 15 ml *nước*, để nguội, thêm 5 ml *cloroform (TT)*, lắc và để yên cho tách lớp, lớp cloroform có màu tím.

B. 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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel H.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - diethylamin (80 : 20 : 1)

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với 100 mg diphenhydramin hydroclorid, chiết 3 lần, mỗi lần 10 ml *cloroform (TT)*. Gộp và lọc dịch chiết, để bay hơi dịch chiết đến gần khô. Hòa tan cắn trong 5 ml *cloroform (TT)*.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng *cloroform (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 5 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 10 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí 5 min, phun lên bản mỏng *acid sulfuric (TT)* và sấy ở 120 °C trong 10 min hoặc đến khi xuất hiện các vết. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được có vết phụ nào đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Độ hòa tan

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 500 ml *nước*.
Tốc độ quay: 100 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, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch diphenhydramin hydroclorid chuẩn trong *nước* có nồng độ tương đương nồng độ diphenhydramin hydroclorid của dung dịch thử.
Xác định hàm lượng diphenhydramin hydroclorid hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng pha động và các điều kiện sắc ký như ở phần Định lượng, thể tích tiêm là 50 µl.
Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng diphenhydramin hydroclorid, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, 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: Acetonitril - nước - triethylamin (50 : 50 : 0,5), điều chỉnh bằng *acid acetic băng (TT)* đến pH 6,5. Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương đương với 50 mg diphenhydramin hydroclorid, hòa tan bằng *nước* và thêm *nước* vừa đủ 100,0 ml, lọc.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác diphenhydramin hydroclorid chuẩn trong *nước* để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,5 mg/ml.
Dung dịch phân giải: Hòa tan khoảng 5 mg benzophenon trong 5 ml *acetonitril (TT)*, pha loãng với *nước* thành 100 ml và lắc đều. Lấy 1,0 ml dung dịch này và 5 mg diphenhydramin hydroclorid chuẩn vào bình định mức 10 ml, thêm *nước* đến vạch, lắc đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh *silica gel được biến đổi hóa học gắn với nhóm cyano* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiêm dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic benzophenon và pic diphenhydramin không nhỏ hơn 2.
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic diphenhydramin từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %. Hệ số đối xứng của pic diphenhydramin không được lớn hơn 2,0.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử, tính hàm lượng của diphenhydramin hydroclorid, $C_{17}H_{21}NO.HCl$, trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{17}H_{21}NO.HCl$ trong diphenhydramin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc kháng histamin.

Hàm lượng thường dùng

25 mg; 50 mg.

DỊCH TRUYỀN RINGER - LACTAT

Infusio Ringer-Lactate

Là dung dịch vô trùng để truyền tĩnh mạch có chứa: 0,027 % calci clorid, 0,04 % kali clorid, 0,6 % natri clorid và 0,32 % natri lactat 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:

Hàm lượng natri, Na, từ 0,27 % đến 0,32 %.

Hàm lượng kali, K, từ 0,019 % đến 0,022 %.

Hàm lượng clorid toàn phần, Cl, từ 0,37 % đến 0,42 %.

Hàm lượng calci clorid dihydrat, $CaCl_2.2H_2O$, từ 0,025 % đến 0,029 %.

Hàm lượng lactat, $C_3H_6O_3$, từ 0,23 % đến 0,28 %.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

A. Làm ấm chế phẩm cùng với *kali permanganat (TT)*, tạo thành acetaldehyd (định tính lactat).
B. Trong phần Định lượng lactat, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
C. Định tính natri và kali: Dùng một dây bạch kim, lấy một ít cắn thu được sau khi bốc hơi dung dịch chế phẩm, đưa vào ngọn lửa khí đốt hay đèn cồn, ngọn lửa sẽ nhuộm màu vàng. Khi quan sát ngọn lửa qua kính màu xanh lam thì ngọn lửa nhuộm màu đỏ tía.
D. Dung dịch chế phẩm phải cho phản ứng (B) của ion calci (Phụ lục 8.1).
E. Dung dịch chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 5,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn
Không quá 0,25 EU/ml.
Tiến hành theo chuyên luận "Phép thử nội độc tố vi khuẩn" (Phụ lục 13.2).

Định lượng calci clorid dihydrat
Lấy chính xác 50,0 ml dung dịch chế phẩm vào bình nón dung tích 250 ml, thêm 5,0 ml *dung dịch magnesi sulfat 0,01 M (CĐ)* và 5 ml *đệm amoniac pH 10,9*, lắc đều. Chuẩn độ bằng *dung dịch Trilon B 0,01 M (CĐ)*, sử dụng *dung dịch đen eriocrom T (TT)* làm chỉ thị.
Tính kết quả từ hiệu thể tích *dung dịch Trilon B 0,01 M (CĐ)* và thể tích *dung dịch magnesi sulfat 0,01 M (CĐ)* đã thêm vào.
1 ml *dung dịch Trilon B 0,01 M (CĐ)* tương ứng với 1,470 mg $CaCl_2.2H_2O$

Định lượng kali
Phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử (Phụ lục 4.4, Phương pháp 1).
Dung dịch chuẩn: Tiến hành pha loãng dung dịch chuẩn kali nồng độ 600 phần triệu từng bước bằng *nước trao đổi ion (TT)* để thu được dung dịch chuẩn kali có nồng độ thích hợp.
Dung dịch thử: Tiến hành pha loãng dung dịch chế phẩm, từng bước bằng *nước trao đổi ion (TT)*, để thu được dung dịch có nồng độ kali thích hợp.
Cách tiến hành:
Tiến hành đo cường độ phát xạ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử bằng phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử (Phụ lục 4.4), tại bước sóng 766,5 nm.

Định lượng natri
Phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử (Phụ lục 4.4, Phương pháp 1).
Dung dịch chuẩn: Tiến hành pha loãng dung dịch chuẩn natri nồng độ 200 phần triệu từng bước bằng *nước trao đổi ion (TT)* để thu được dung dịch chuẩn natri có nồng độ thích hợp.
Dung dịch thử: Tiến hành pha loãng dung dịch chế phẩm từng bước bằng *nước trao đổi ion (TT)*, để thu được dung dịch có nồng độ natri thích hợp.
Cách tiến hành:
Tiến hành đo cường độ phát xạ của dung dịch chuẩn và thử bằng phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử (Phụ lục 4.4), tại bước sóng 589,0 nm.

Định lượng tổng clorid
Lấy chính xác 20,0 ml dung dịch chế phẩm vào bình nón dung tích 250 ml, thêm 30 ml *nước*, thêm 50,0 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* và 2 ml *acid nitric (TT)*, lắc kỹ. Lọc, rửa tủa bằng *nước* đã được acid hóa bằng *acid nitric (TT)*. Gộp dịch lọc và dịch rửa, định lượng dung dịch bạc nitrat dư bằng *dung dịch amoni thiocyanat 0,1 N (CĐ)*, chỉ thị là *dung dịch sắt (III) amoni sulfat 10 % (TT)*.
1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 3,545 mg Cl.

Định lượng lactat
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp *nước* và *dung dịch octylamin 2 % (tt/tt) trong acetonitril* (90 : 10), điều chỉnh hỗn hợp đến pH 7,0 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)*.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch lithi lactat 0,28 % pha trong pha động.
Dung dịch thử: Sử dụng dung dịch chế phẩm không pha loãng.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm đến 10 µm), cột Nucleosil C18 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:
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính nồng độ phần trăm lactat, $C_3H_6O_3$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_3H_6O_3$ trong lithi lactat chuẩn.

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

Loại thuốc
Dịch truyền bù nước và điện giải, cân bằng toan - kiềm.

DOMPERIDON MALEAT
Domperidoni maleas



$C_{22}H_{24}ClN_5O_2.C_4H_4O_4$ P.t.l: 542,0

Domperidon maleat là 5-cloro-1-[1-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)propyl]piperidin-4-yl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-onhydro(z)-buten-dioat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{22}H_{24}ClN_5O_2.C_4H_4O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột đa hình màu trắng hay gần như trắng. Hơi tan trong dimethylformamid, khó tan trong methanol, rất khó tan trong nước và 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 domperidon maleat chuẩn.

Nếu hai phổ có sự khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong thể tích tối thiểu *isopropanol (TT)*, bốc hơi đến khô trên cách thủy, lấy các cắn ghi lại phổ.

B. 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 thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg domperidon maleat chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg domperidon maleat chuẩn và 20 mg droperidol chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 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 15 cm. Làm khô bản mỏng bằng luồng khí nóng khoảng 15 min và đặt bản mỏng 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 và kích thước với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách hoàn toàn.

C. Trộn 0,1 g chế phẩm với hỗn hợp gồm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 40 % (TT)* và 3 ml *nước*, lắc 3 lần, mỗi lần với 5 ml *ether (TT)*. Bỏ lớp ether. Lấy 0,1 ml lớp nước, thêm dung dịch gồm 10 mg *resorcinol (TT)* hòa tan trong 3 ml *acid sulfuric (TT)*, đun nóng trên cách thủy 15 min, dung dịch không được có màu. Lấy lớp nước còn lại ở trên, thêm 2 ml *nước brom (TT)*, đun nóng trên cách thủy 15 min và sau đó đun đến sôi, làm nguội. Lấy 0,1 ml dung dịch thu được, thêm dung dịch gồm 10 mg *resorcinol (TT)* hòa tan trong 3 ml *acid sulfuric (TT)*, đun nóng trên cách thủy 15 min, màu tím xuất hiện.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *dimethylformamid (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu 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: Hỗn hợp *methanol* và *dung dịch amoni acetat 0,5 %* (3 : 7), chuyển thành *methanol* bằng gradient tuyến tính trong 10 min, tiếp theo rửa giải bằng *methanol (TT)* trong 2 min.

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

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *dimethylformamid (TT)*. Pha loãng tiếp 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng *dimethylformamid (TT)*.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 10,0 mg domperidon maleat chuẩn và 15,0 mg droperidol chuẩn trong *dimethylformamid (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột bằng *methanol (TT)* ít nhất 30 min, sau đó bằng thành phần pha động ban đầu ít nhất 5 min.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy của hệ thống để chiều cao của pic chính ít nhất bằng 50 % thang đo.

Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, thời gian lưu của domperidon maleat khoảng 6,5 min và của droperidol khoảng 7 min. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic domperidon maleat và pic droperidol ít nhất là 2,0. Nếu cần, điều chỉnh nồng độ methanol của pha động hay chương trình thời gian cho gradient tuyến tính.

Tiến hành sắc ký với mẫu trắng là đimethylformamid, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

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

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,25 %).

Tổng diện tích của các pic phụ, không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Bỏ qua các pic thu được với mẫu trắng, pic acid maleic ở đầu sắc ký đồ và các pic có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 4. 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

Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* đến khi màu chuyển từ vàng cam sang xanh lá, dùng 0,2 ml *dung dịch naphtholbenzein (TT)* làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 54,20 mg $C_{22}H_{24}ClN_5O_2.C_4H_4O_4$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống nôn, đối kháng dopamin.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN DOMPERIDON
Tabellae Domperidoni

Là viên nén chứa domperidon maleat.
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 domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, 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 GF_{254}.
Dung dịch natri acetat pH 4,7: Hòa tan 1,36 g *natri acetat (TT)* trong 50 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 4,7 bằng *acid acetic loãng (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 100 ml.
Dung môi khai triển: Dung dịch natri acetat pH 4,7 - methanol - dicloromethan - ethyl acetat (5 : 18 : 23 : 54).
Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 10 mg domperidon với 10 ml hỗn hợp đồng thể tích *dicloromethan (TT)* và *methanol (TT)*, lọc qua phễu lọc thủy tinh (Whatman GF/C là thích hợp).
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch domperidon maleat chuẩn 0,127 % trong hỗn hợp đồng thể tích *dicloromethan (TT)* và *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm, sau đó phun *dung dịch kali iodobismuthat (TT)* và quan sát. Trong cả hai lần quan sát, 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 domperidon maleat trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (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 dịch lọc đầu. Pha loãng tới nồng độ thích hợp với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 286 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch domperidon maleat chuẩn 0,001 % pha trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tính hàm lượng domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, đã hòa tan trong mỗi viên từ độ hấp thụ đo được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, trong domperidon maleat chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, 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: Nước - acetonitril - acid acetic băng - triethylamin (500 : 500 : 5 : 5).
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 63,5 mg domperidon maleat chuẩn vào bình định mức dung tích 100 ml, hòa tan và pha loãng với pha động đến vạch. Lắc đều. Lấy chính xác 5 ml dung dịch trên cho vào bình định mức dung tích 50 ml và pha loãng với pha động đến vạch, lắc đều.
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 đương với khoảng 25 mg domperidon vào bình định mức dung tích 50 ml, hòa tan và pha loãng với pha động đến vạch. Lắc đều, lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc trên cho vào bình định mức dung tích 50 ml và pha loãng với pha động đến vạch, lắc đều, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.
Tốc độ dòng: 1 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 diện tích pic domperidon giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch chuẩn.
Tính hàm lượng domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$ trong domperidon maleat chuẩn.
1 mg domperidon maleat tương ứng với 0,7858 mg domperidon.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

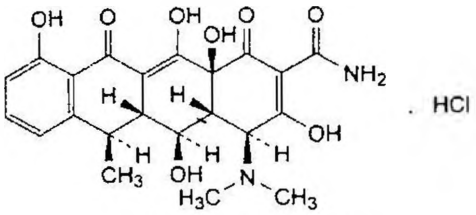
Loại thuốc
Thuốc chống nôn.

Hàm lượng thường dùng
10 mg.

DOXYCYCLIN HYDROCLORID

Doxycyclini hydrochloridum

Doxycyclin hyclat



. ½ C_2H_5-OH . ½ H_2O

$C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl.½C_2H_6O.½H_2O$ P.t.l: 512,9

Doxycyclin hydroclorid là (*4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS*)-4-(dimethylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid hydroclorid hemiethanol hemihydrat, bán tổng hợp từ oxytetracyclin hoặc metacyclin, hoặc bằng các phương pháp khác. Chế phẩm phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$, tính theo chế phẩm khan và không có ethanol.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng, hút ẩm. Dễ tan trong nước và trong methanol, hơi tan trong ethanol 96 %, tan trong dung dịch kiềm hydroxyd và carbonat.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

B. Thêm 5 ml *acid sulfuric (TT)* vào khoảng 2 mg chế phẩm, màu vàng tạo thành.

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

pH

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. pH của dung dịch thu được phải từ 2,0 đến 3,0 (Phụ lục 6.2)

Góc quay cực riêng

Từ -105° đến -120°, tính theo chế phẩm khan và không có ethanol (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp *dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol* (1 : 99) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Đo góc quay cực trong vòng 5 min kể từ khi pha dung dịch.

Độ hấp thụ riêng

Độ hấp thụ riêng tại bước sóng 349 nm phải từ 300 đến 335, tính theo chế phẩm khan và không có ethanol (Phụ lục 4.1).

Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong trong hỗn hợp *dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol* (1 : 99) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với hỗn hợp *dung dịch acid hydroclorid 1 M - methanol* (1 : 99). Đo độ hấp thụ trong vòng 1 h kể từ khi pha dung dịch.

Tạp chất hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong hỗn hợp *dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol* (1 : 99) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Đo độ hấp thụ của dung dịch trong vòng 1 h kể từ khi pha dung dịch, tại bước sóng 490 nm (Phụ lục 4.1). Độ hấp thụ không được lớn hơn 0,07 (tính theo chế phẩm khan và không có ethanol).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Cân 60,0 g *tertbutanol (TT)*, chuyển vào bình định mức dung tích 1000 ml với 200 ml *nước*. Thêm 400 ml *dung dịch đệm phosphat pH 8,0 (TT)*, 50 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydrosulfat 1 %* đã được điều chỉnh đến pH 8,0 với *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* và 10 ml *dung dịch natri edetat 4 %* đã được điều chỉnh pH đến 8,0 với *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Thêm *nước* vừa đủ 1000,0 ml.

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg doxycyclin hydroclorid chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20,0 mg 6-epidoxycylin hydroclorid chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 20,0 mg metacyclin hydroclorid chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Trộn 4,0 ml dung dịch đối chiếu (1); 1,5 ml dung dịch đối chiếu (2) và 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3), pha loãng thành 25,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (5): Trộn 2,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và 2,0 ml dung dịch đối chiếu (3), pha loãng thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *styren-divinylbenzen copolymer* (8 µm).

Nhiệt độ cột: 60 °C.

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (4) và dung dịch đối chiếu (5).

Thời gian lưu tương đối so với doxycyclin: Tạp chất E khoảng 0,2; tạp chất D khoảng 0,3; tạp chất C khoảng 0,5 và tạp chất F khoảng 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa các pic của tạp chất B (metacyclin, pic thứ nhất) và tạp chất A (6-epidoxycyclin, pic thứ hai) ít nhất là 1,25; độ phân giải giữa pic của tạp chất A và của doxycylin (pic thứ ba) ít nhất là 2,0 (điều chỉnh nồng độ của tert-butanol trong pha động nếu cần). Hệ số đối xứng của pic doxycyclin không được lớn hơn 1,25.

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

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

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

Diện tích các pic phụ khác không được lớn hơn 0,25 lần diện tích pic của tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) (0,5 %).

Bỏ qua các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic của tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) (0,1 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*S*,12a*S*)-4-(dimethylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11 dioxo-1,4,4a,5,5a, 6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid (6-epidoxycyclin).

Tạp chất B: (4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,12a*S*)-4-(dimethylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methylen-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid (metacyclin).

Tạp chất C: (4*R*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*R*,12a*S*)-4-(dimethylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo 1,4,4a, 5,5a, 6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid (4-epidoxycyclin).

Tạp chất D: (4*R*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*S*,12a*S*)-4-(dimethylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a, 5,5a,6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid(4-epi-6-epidoxycyclin).

Tạp chất E: Oxytetracyclin.

Tạp chất F: (4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*R*,12a*S*)-2-acetyl-4-(dimethyl amino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl4a,5a,6,12a-tetrahydrotetracen-1,11(4*H*,5*H*)-dion (2-acetyl- 2-decarbamoyl-doxycyclin).

Ethanol

Phải từ 4,3 % đến 6,0 %.

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Pha loãng 0,50 ml *propanol (TT)* thành 1000,0 ml với *nước*.

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

Dung dịch thử (2): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml với dung dịch chuẩn nội.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,50 ml *ethanol (TT)* thành 100,0 ml với dung dịch chuẩn nội. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với dung dịch chuẩn nội.

Điều kiện sắc ký:

Cột sắc ký với chiều dài 1,5 m và đường kính 4,0 mm được nhồi pha tĩnh *ethylvinylbenzen-divinylbenzen copolymer* (150 µm đến 180 µm).

Khí mang: *Nitrogen dùng cho sắc ký khí.*

Tốc độ dòng: 60 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ: Cột ở 135 °C, buồng tiêm và detector ở 150 °C.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử (1), (2) và dung dịch đối chiếu.

Tính hàm lượng ethanol dựa vào tỷ số diện tích pic đáp ứng của ethanol và pic của chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu.

Khối lượng riêng của ethanol ở 20 °C là 0,790 g/ml.

Kim loại nặng

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 2,5 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Phải từ 1,4 % đến 2,8 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,20 g chế phẩm.

Tro sulphat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Phải ít hơn 1,14 EU/mg (Phụ lục 13.2) nếu chế phẩm dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có biện pháp hữu hiệu nào loại bỏ được nội độc tố vi khuẩn.

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 dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng doxycyclin dựa vào các diện tích pic của doxycyclin thu được.

Khối lượng phân tử của $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ là 480,9.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong bao bì vô khuẩn, bảo đảm và kín.

Nhãn

Phải ghi rõ nếu chế phẩm không có nội độc tố vi khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Chế phẩm

Nang.

NANG DOXYCYCLIN
Capsulae Doxycyclini

Là nang cứng chứa doxycyclin hydroclorid (doxycyclin hyclat).
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 doxycyclin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, từ 95,0 % 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 H. Sau khi tráng bản mỏng, phun đều lên lớp mỏng *dung dịch natri edetat 10 %* đã chỉnh đến pH 9,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)* (khoảng 10 ml cho một bản 100 × 200 mm). Để khô ở vị trí nằm ngang trong ít nhất 1 h. Trước khi sử dụng, hoạt hóa bản mỏng ở 110 °C trong 1 h.
Dung môi khai triển: Nước - methanol - dicloromethan (6 : 35 : 59).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột thuốc tương ứng 50 mg doxycyclin với 100 ml *methanol (TT)* trong 1 min đến 2 min, ly tâm lấy phần dung dịch trong ở trên.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan một lượng doxycyclin hydroclorid chuẩn tương ứng với 50 mg doxycyclin trong 100 ml *methanol (TT).*
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50 mg tetracyclin hydroclorid chuẩn và 50 mg doxycyclin hydroclorid trong 100 ml *methanol (TT).*
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 1 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Sau khi triển khai dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 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 (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách biệt rõ rệt .
B. Lấy một lượng bột thuốc tương ứng với 0,5 mg doxycyclin, thêm 2 ml *acid sulfuric (TT)*, màu vàng tạo thành.
C. Lấy một lượng bột thuốc tương ứng với 10 mg doxycyclin, lắc kỹ với 10 ml *nước*, lọc, dịch lọc cho phản ứng đặc trưng của ion clorid (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: 75 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành: Lấy một phần dịch môi trường, lọc và pha loãng, nếu cần, với *nước*. Đo độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng cực đại 276 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *nước*. Tiến hành so sánh với dung dịch doxycyclin hydroclorid chuẩn trong *nước* có nồng độ tương đương. Tính hàm lượng của doxycyclin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, đã hòa tan dựa vào hàm lượng của doxycyclin trong doxycyclin hydroclorid chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng doxycyclin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Nước
Không được quá 8,5 % (Phụ lục 10.3).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)
Pha động: Chuyển 2,72 g *kali dihydrophosphat (TT)*, 0,74 g *natri hydroxyd (TT)*, 0,5 g *tetrabutylamoni hydrosulfat (TT)* và 0,4 g *natri edetat (TT)* vào bình định mức dung tích 1000 ml. Thêm khoảng 850 ml *nước* và lắc kỹ để hòa tan. Thêm 60 g *tert-butanol (TT)*, lắc trộn đều. Thêm *nước* vừa đủ đến vạch, và điều chỉnh tới pH 8,0 ± 0,1 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Lọc qua màng lọc 0,5 µm. Điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần. Giảm nồng độ *tert-butanol (TT)* để có thời gian lưu của doxycyclin dài hơn và cải thiện sự tách biệt của doxycyclin với các tạp chất liên quan khác.
Dung môi pha loãng: Dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).
Dung dịch chuẩn: Chuyển khoảng 60 mg doxycyclin hydroclorid chuẩn, cân chính xác, vào bình định mức dung tích 50 ml, thêm 30 ml dung môi pha loãng, lắc siêu âm cho tới khi hòa tan hoàn toàn (khoảng 5 min), thêm dung môi pha loãng tới vạch và trộn đều.
Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột tương ứng với khoảng 0,12 g doxycyclin hydroclorid chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 75 ml dung môi pha loãng, trộn đều và lắc siêu âm trong khoảng 5 min, sau đó tiếp tục lắc cơ học trong 15 min. Để nguội, thêm dung môi pha loãng vừa đủ đến vạch và trộn đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu.
Dung dịch phân giải: Chuẩn bị dung dịch doxycyclin hydroclorid chuẩn trong dung môi pha loãng để được dung dịch có chứa 6 mg doxycyclin trong 1 ml. Chuyển 5 ml dung dịch này vào bình định mức dung tích 25 ml, đun nóng trên nồi cách thủy trong 60 min và làm bay hơi tới khô trên một đĩa nóng, chú ý tránh để cắn cháy thành than. Hòa tan cắn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*, pha loãng với dung môi pha loãng tới vạch và trộn, lọc dung dịch qua màng lọc 0,5 µm hoặc kích thước nhỏ hơn. Sử dụng dung dịch này làm dung dịch phân giải. Dung dịch này có chứa hỗn hợp của 4-epidoxycyclin, 6-epidoxycyclin và doxycyclin. Nếu bảo quản trong tủ lạnh, dung dịch này có thể sử dụng trong vòng 14 ngày.
Chú ý: Bảo vệ các dung dịch chuẩn và thử khỏi tác động của ánh sáng.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (250 × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh *styren-divinylbenzen copolymer* (5 - 10 µm).
Nhiệt độ cột: 60 ± 1 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.
Tốc độ dòng: 1 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 phân giải, thời gian lưu tương đối của 4-epidoxycyclin (sản phẩm phân hủy chính) là 0,4; 6-epidoxycyclin là 0,7 và doxycyclin là 1,0. Độ phân giải giữa pic 4-epidoxycyclin và pic doxycyclin không nhỏ hơn 3,0 và hệ số đối xứng cho pic doxycyclin là không quá 2,0. Tiến hành sắc ký 6 lần với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic doxycyclin không quá 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Ghi lại sắc ký đồ trong khoảng thời gian bằng 1,7 lần thời gian lưu của doxycyclin và xác định diện tích các pic chính.
Tính hàm lượng doxycyclin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, có trong viên dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng doxycyclin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, trong doxycyclin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Đựng trong lọ kín hay ép trong vỉ bấm, để nơi mát, tránh ánh sáng trực tiếp.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
100 mg.

ĐỒNG SULFAT
Cupri sulfas

$CuSO_4.5H_2O$ P.t.l: 249,7

Chế phẩm phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $CuSO_4.5H_2O$

Tính chất
Bột kết tinh màu xanh lam hay tinh thể trong màu xanh lam. Dễ tan trong nước, tan trong methanol, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Thêm vài giọt *dung dịch amoniac 2 M (TT)* vào 1 ml dung dịch S (xem Độ trong của dung dịch), tủa màu xanh lam tạo thành. Tủa này tan khi cho thêm *dung dịch amoniac 2 M (TT)* và dung dịch có màu xanh lam đậm.
B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Mất khối lượng do làm khô.
C. Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 5 ml bằng *nước*, thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và vài giọt *dung dịch bari clorid 5 % (TT)*, tủa trắng xuất hiện.

Độ trong của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 5 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2).

Clorid
Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.5).
Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử. Quan sát dọc theo ống nghiệm trên nền đen.

Sắt
Không được quá 0,01 %.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 10 ml *nước*, thêm 2,5 ml *acid nitric không có chì (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch chuẩn: Pha các dung dịch chuẩn bằng cách dùng *dung dịch sắt mẫu 20 phần triệu Fe (TT)*, thêm 2,5 ml *acid nitric không có chì (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml bằng *nước*.
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 248,3 nm, dùng đèn cathod rỗng sắt làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - butan.

Chì
Không được quá 50 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong 10,0 ml *nước*, thêm 2,5 ml *acid nitric không có chì (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch chuẩn: Pha các dung dịch chuẩn bằng cách dùng *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT)*, thêm 2,5 ml *acid nitric không có chì (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml bằng *nước*.
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 217,0 nm, dùng đèn cathod rỗng chì làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - butan.

Mất khối lượng do làm khô
Từ 35,0 % đến 36,5 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 250 °C).

Định lượng
Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 50 ml *nước*, thêm 2 ml *acid sulfuric đậm đặc (TT)* và 3 g *kali iodid (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)*, chỉ thị là 1 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* cho vào cuối phép chuẩn độ. 1 ml *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 24,97 mg $CuSO_4.5H_2O$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

ĐỒNG SULFAT KHAN
Cupri sulfas anhydricus

$CuSO_4$ P.t.l: 159,6

Chế phẩm phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $CuSO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột màu xám xanh, rất hút ẩm.
Dễ tan trong nước, khó tan trong methanol, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Thêm vài giọt *dung dịch amoniac 2 M (TT)* vào 1 ml dung dịch S (xem Độ trong của dung dịch), tủa màu xanh lam tạo thành. Tủa này tan khi cho thêm *dung dịch amoniac 2 M (TT)* và dung dịch có màu xanh lam đậm.
B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Mất khối lượng do làm khô.
C. Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 5 ml bằng *nước*, thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và vài giọt *dung dịch bari clorid 5 % (TT)*, tủa trắng xuất hiện.

Độ trong của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 1,6 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50 ml bằng *nước*.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2).

Clorid
Không được quá 0,015 % (Phụ lục 9.4.5).
Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử. Quan sát dọc theo ống nghiệm trên nền đen.

Sắt
Không được quá 0,015 %.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,32 g chế phẩm trong 10 ml *nước*, thêm 2,5 ml *acid nitric không có chì (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch chuẩn: Pha các dung dịch chuẩn bằng cách dùng *dung dịch sắt chuẩn 20 phần triệu Fe (TT)*, thêm 2,5 ml *acid nitric không có chì (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml bằng *nước*.
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 248,3 nm, dùng đèn cathod rỗng sắt làm nguồn bức xạ và ngọn lửa acetylen - không khí nén.

Chì
Không được quá 80 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1). Tiến hành theo một trong hai phương pháp dưới đây.
Phương pháp 1
Dung dịch thử: Hòa tan 1,6 g chế phẩm trong 10 ml *nước*, thêm 2,5 ml *acid nitric không có chì (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch chuẩn: Pha các dung dịch chuẩn bằng cách dùng *dung dịch chì chuẩn 100 phần triệu Pb (TT)*, thêm 2,5 ml *acid nitric không có chì (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml bằng *nước*.
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 217,0 nm, dùng đèn cathod rỗng chì làm nguồn bức xạ và ngọn lửa acetylen - không khí nén.

Phương pháp 2
Dung dịch thử: Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid nitric 1 % [được chuẩn bị bằng cách pha loãng *acid nitric không có chì (TT)* trong nước khử ion] và pha loãng thành 25 ml bằng cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch chì chuẩn 1000 phần triệu Pb (TT)* bằng dung dịch acid nitric 1 % để thu được các dung dịch chì chuẩn có nồng độ lần lượt là 1, 2, 4 phần triệu. Sử dụng các dung dịch này để xây dựng đường chuẩn.
Đo độ hấp thụ ở bước sóng bước sóng 217,0 nm trên thiết bị quang phổ hấp thụ nguyên tử được trang bị đèn cathod rỗng chì làm nguồn bức xạ và ngọn lửa acetylen - không khí nén. Tính toán hàm lượng chì (theo phần triệu) trong mẫu thử dựa trên đường chuẩn thiết lập và độ hấp thụ đo được của dung dịch thử.

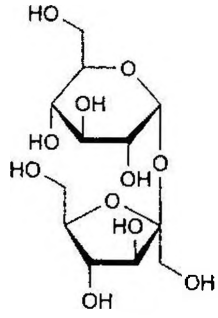
Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 250 °C).

Định lượng
Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong 50 ml *nước*, thêm 2 ml *acid sulfuric đậm đặc (TT)* và 3 g *kali iodid (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)*, chỉ thị là 1 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* cho vào cuối phép chuẩn độ.
1 ml *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 15,96 mg $CuSO_4$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Điều trị thiếu hụt đồng.

ĐƯỜNG TRẮNG
Saccharum



$C_{12}H_{22}O_{11}$ P.t.l: 342,3

Đường trắng là β-D-fructofuranosyl α-D-glucopyranosid. Không chứa chất phụ gia.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng hay tinh thể trắng, gần như trắng hoặc không màu, bóng. Rất dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong ethanol tuyệt đối.

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

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Dung dịch acid boric bão hòa lạnh - dung dịch acid acetic băng 60 % (tt/tt) - ethanol - aceton - ethyl acetat (10 : 15 : 20 : 60 : 60).

Hỗn hợp dung môi: Nước - methanol (2 : 3).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg đường trắng chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg mỗi chất chuẩn sau: Fructose, glucose, lactose và đường trắng trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên và để khô hoàn toàn các vết chấm. Triển khai bản mỏng trong bình sắc ký chưa bão hòa hơi dung môi đến khi dung môi đi được 15 cm. Làm khô bản mỏng bằng không khí ấm. Phun dung dịch gồm 0,5 g *thymol (TT)* trong hỗn hợp có 5 ml *acid sulfuric (TT)* và 95 ml *ethanol 96 % (TT).* Sấy bản mỏng ở 130 °C trong 10 min. Trên sắc ký đồ dung dịch thử cho vết chính có vị trí, màu sắc và kích thước giống với vết chính của dung dịch đối chiếu (1), phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho 4 vết tách riêng rẽ rõ ràng.

C. Pha loãng 1 ml dung dịch S (xem Độ trong của dung dịch) thành 100 ml bằng *nước*. Lấy 5 ml dung dịch thu được thêm 0,15 ml *dung dịch đồng (II) sulfat 12,5 % (TT)* mới pha và 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* mới pha. Dung dịch thu được có màu xanh lam, trong và không thay đổi khi đun sôi. Thêm 4 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* vào dung dịch đang nóng trên, đun sôi 1 min. Thêm 4 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, tủa đa cam xuất hiện ngay.

Độ trong của dung dịch

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

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2).

Điện dẫn suất

Không được quá 35 µS·cm^{-1} ở 20 °C.

Dung dịch thử: Hòa tan 31,3 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* được pha chế từ *nước cất* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Đo độ dẫn điện của dung dịch thử (C_1), khuấy nhẹ bằng máy khuấy từ trong khi đo. Đo độ dẫn điện của nước dùng để chuẩn bị dung dịch thử (C_2). Kết quả phải ổn định, chênh lệch không quá 1 % trong 30 s.

Tính độ dẫn điện của dung dịch kiểm tra theo công thức sau: $C_1 - 0{,}35C_2$.

Góc quay cực riêng

Từ +66,3° đến +67,0° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 26,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Chỉ số màu sắc

Không được quá 45.

Hòa tan 50,0 g chế phẩm trong 50,0 ml *nước*, lọc qua màng lọc kích thước 0,45 µm và loại khí. Đo độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng 420 nm (Phụ lục 4.1), sử dụng cóng đo có chiều dài ít nhất là 4 cm (Chiều dài cóng đo là 10 cm hoặc lớn hơn 10 cm). Tính chỉ số màu sắc theo công thức sau:

$$\frac{A \times 1000}{b \times c}$$

Trong đó:

A là độ hấp thụ ở bước sóng 420 nm;

b là chiều dài cóng tính bằng cm;

c là nồng độ dung dịch g/ml, tính từ chỉ số khúc xạ của dung dịch (Phụ lục 6.1) ở bảng dưới và nội suy giá trị nếu cần.

STT	n_D^{20}	C (g/ml)
1	1,4138	0,570
2	1,4159	0,585
3	1,4179	0,600
4	1,4200	0,615
5	1,4221	0,630
6	1,4243	0,645
7	1,4264	0,661

Độ lặp lại: Sự khác nhau về độ hấp thụ giữa 2 kết quả không được quá 3.

Dextrin

Nếu chế phẩm dùng để pha dung dịch tiêm truyền thì phải thử chỉ tiêu này.

Lấy 2 ml dung dịch S, thêm 8 ml *nước*, 0,05 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và 0,05 ml *dung dịch iod 0,1 M (TT)*, dung dịch phải có màu vàng.

Đường khử

Cho 5 ml dung dịch S cho vào ống nghiệm dài khoảng 150 mm và có đường kính khoảng 16 mm. Thêm 5 ml *nước*, 1,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và 1,0 ml *dung dịch xanh methylen 0,1 % (TT).* Trộn đều và đặt vào bể cách thủy. Sau đúng 2 min, lấy ống nghiệm ra và quan sát dung dịch ngay. Màu xanh lam của dung dịch không

được mất hoàn toàn. Bỏ qua màu xanh ở bề mặt phân cách giữa không khí và dung dịch.

Sulfit

Không được quá 15 phần triệu tính theo SO_2.

Dung dịch thử: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 40 ml *nước*, thêm 2,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *nước*. Lấy 10,0 ml dung dịch trên, thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 3 N (TT)*, 2,0 ml *dung dịch fuchsin đã khử màu (TT_1)* và 2,0 ml *dung dịch formaldehyd 0,5 % (tt/tt)*. Để yên 30 min và đo độ hấp thụ ở bước sóng cực đại 583 nm.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 76 mg *natri metabisulfit (TT)* trong *nước* và thêm *nước* vừa đủ 50,0 ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước*. Lấy 3,0 ml dung dịch này, thêm 4,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* và pha loãng với *nước* thành 100,0 ml. Lấy 10,0 ml dung dịch thu được, thêm ngay 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 3 N (TT)*, 2,0 ml *dung dịch fuchsin đã khử màu (TT_1)* và 2,0 ml *dung dịch formaldehyd 0,5 % (tt/tt)*. Để yên 30 min rồi đo độ hấp thụ ở bước sóng 583 nm.

Mẫu trắng: Lấy 10,0 ml *nước* và xử lý giống như dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Độ hấp thụ của dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu. Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu có màu đỏ tím rõ ràng.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.6).

(2,000 g; 105 °C; 3 h).

Nội độc tố vi khuẩn

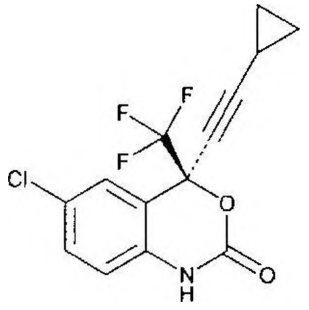
Phải ít hơn 0,25 EU/mg (Phụ lục 13.2). Nếu chế phẩm dùng để pha dung dịch tiêm truyền thì phải đáp ứng chỉ tiêu này.

Nhãn

Trên nhãn phải ghi rõ nếu chế phẩm dùng để sản xuất thuốc tiêm truyền.

EFAVIRENZ

Efavirenzum



$C_{14}H_9ClF_3NO_2$ P.t.l: 315,7

Efavirenz là (4*S*)-6-cloro-4-(2-cyclopropylethynyl)-4-(trifluoromethyl)-1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-on, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{14}H_9ClF_3NO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi hồng. Dễ tan trong methanol, thực tế không tan trong nước.

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 efavirenz chuẩn hoặc phổ chuẩn của efavirenz. Nếu phổ thu được không phù hợp với phổ chuẩn thì lặp lại phép thử bằng cách hòa tan riêng rẽ chế phẩm và efavirenz chuẩn bằng một lượng nhỏ *methanol (TT)* và bay hơi đến khô, đo phổ của cắn thu được. Phổ hấp thụ hồng ngoại của cắn thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của efavirenz chuẩn.

B. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử ở mục Định lượng trong khoảng bước sóng từ 210 nm đến 300 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *methanol (TT)*, phổ thu được phải có cực đại ở 247 nm, độ hấp thụ riêng A (1 %, 1 cm) tại bước sóng cực đại phải từ 526 đến 574.

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254}.

Dung môi khai triển: Dicloromethan - methanol - acid acetic băng (90 : 10 : 3).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 5 ml *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch efavirenz chuẩn trong *methanol (TT)* nồng độ 5 mg/ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng rẽ lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng hoàn toàn ngoài không khí hoặc làm khô bằng một luồng khí mát, phát hiện vết bằng đèn tử ngoại 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, hình dạng và độ lớn.

D. Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4).

Từ -89° đến -100°, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Dùng dung dịch chế phẩm nồng độ 0,3 % trong *methanol (TT)* để đo.

Tạp chất liên quan

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

Các dung dịch mẫu thử sau khi pha được bảo quản tránh ánh sáng và nên dùng lọ sắc ký bằng polypropylen để tránh hiện tượng phân hủy do một số loại thủy tinh gây ra.

Pha động:

Pha động A: Dung dịch acid trifluoroacetic 0,05 % - methanol (90 : 10).

được mất hoàn toàn. Bỏ qua màu xanh ở bề mặt phân cách giữa không khí và dung dịch.

Sulfit

Không được quá 15 phần triệu tính theo SO_2.

Dung dịch thử: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 40 ml *nước*, thêm 2,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *nước*. Lấy 10,0 ml dung dịch trên, thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 3 N (TT)*, 2,0 ml *dung dịch fuchsin đã khử màu (TT_1)* và 2,0 ml *dung dịch formaldehyd 0,5 % (tt/tt)*. Để yên 30 min và đo độ hấp thụ ở bước sóng cực đại 583 nm.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 76 mg *natri metabisulfit (TT)* trong *nước* và thêm *nước* vừa đủ 50,0 ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước*. Lấy 3,0 ml dung dịch này, thêm 4,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* và pha loãng với *nước* thành 100,0 ml. Lấy 10,0 ml dung dịch thu được, thêm ngay 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 3 N (TT)*, 2,0 ml *dung dịch fuchsin đã khử màu (TT_1)* và 2,0 ml *dung dịch formaldehyd 0,5 % (tt/tt)*. Để yên 30 min rồi đo độ hấp thụ ở bước sóng 583 nm.

Mẫu trắng: Lấy 10,0 ml *nước* và xử lý giống như dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Độ hấp thụ của dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu. Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu có màu đỏ tím rõ ràng.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.6).
(2,000 g; 105 °C; 3 h).

Nội độc tố vi khuẩn

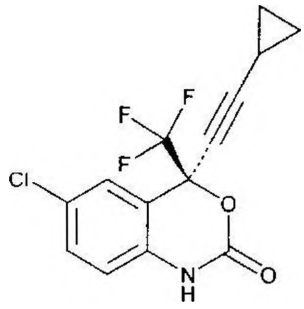
Phải ít hơn 0,25 EU/mg (Phụ lục 13.2). Nếu chế phẩm dùng để pha dung dịch tiêm truyền thì phải đáp ứng chỉ tiêu này.

Nhãn

Trên nhãn phải ghi rõ nếu chế phẩm dùng để sản xuất thuốc tiêm truyền.

EFAVIRENZ

Efavirenzum



$C_{14}H_9ClF_3NO_2$ P.t.l: 315,7

Efavirenz là (4*S*)-6-cloro-4-(2-cyclopropylethynyl)-4-(trifluoromethyl)-1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-on, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{14}H_9ClF_3NO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi hồng. Dễ tan trong methanol, thực tế không tan trong nước.

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 efavirenz chuẩn hoặc phổ chuẩn của efavirenz. Nếu phổ thu được không phù hợp với phổ chuẩn thì lặp lại phép thử bằng cách hòa tan riêng rẽ chế phẩm và efavirenz chuẩn bằng một lượng nhỏ *methanol (TT)* và bay hơi đến khô, đo phổ của cắn thu được. Phổ hấp thụ hồng ngoại của cắn thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của efavirenz chuẩn.

B. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử ở mục Định lượng trong khoảng bước sóng từ 210 nm đến 300 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *methanol (TT)*, phổ thu được phải có cực đại ở 247 nm, độ hấp thụ riêng A (1 %, 1 cm) tại bước sóng cực đại phải từ 526 đến 574.

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254}.

Dung môi khai triển: Dicloromethan - methanol - acid acetic băng (90 : 10 : 3).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 5 ml *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch efavirenz chuẩn trong *methanol (TT)* nồng độ 5 mg/ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng rẽ lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng hoàn toàn ngoài không khí hoặc làm khô bằng một luồng khí mát, phát hiện vết bằng đèn tử ngoại 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, hình dạng và độ lớn.

D. Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4).

Từ -89° đến -100°, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Dùng dung dịch chế phẩm nồng độ 0,3 % trong *methanol (TT)* để đo.

Tạp chất liên quan

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

Các dung dịch mẫu thử sau khi pha được bảo quản tránh ánh sáng và nên dùng lọ sắc ký bằng polypropylen để tránh hiện tượng phân hủy do một số loại thủy tinh gây ra.

Pha động:

Pha động A: Dung dịch acid trifluoroacetic 0,05 % - methanol (90 : 10).

Pha động B: *Dung dịch acid trifluoroacetic 0,05 % - methanol* (10 : 90).
Hỗn hợp dung môi: Hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril - nước*.
Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng tiếp 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 1 mg tạp chất B chuẩn của efavirenz trong 10 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 25 ml với cùng dung môi. Hòa tan 1 mg efavirenz chuẩn trong 10 ml dung dịch thu được.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *silica gel được biến đổi hóa học gắn với nhóm cyanopropylsilyl* (cột nitril, 3,5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 250 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 35 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Ghi chú
0 - 16	60 → 50	40 → 50	Gradient tuyến tính
16 - 23	50 → 35	50 → 65	Gradient tuyến tính
23 - 28	35 → 30	65 → 70	Gradient tuyến tính
28 - 29	30 → 20	70 → 80	Gradient tuyến tính
29 - 31	20	80	Đẳng dòng
31 - 32	20 → 60	80 → 40	Trở về tỷ lệ ban đầu
32 - 40	60	40	Cân bằng lại cột

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu của efavirenz khoảng 20 min, thời gian lưu tương đối của tạp chất B so với efavirenz là khoảng 0,9. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic efavirenz ít nhất bằng 3.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với tạp chất B không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,4 %); diện tích của bất kỳ pic nào khác ngoài pic chính và pic tạp chất B không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %) và không được có quá 3 pic phụ như vậy có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %). Tổng diện tích của các pic tạp chất không được lớn hơn 8 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,8 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: *N*-[4-cloro-2-[(1*S*)-3-cyclopropyl-1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)prop-2-ynyl]phenyl]-4-methoxybenzamid,
Tạp chất B: (4*S*)-6-cloro-4-[(1*E*)-2-cyclopropylethenyl]-4-(trifluoromethyl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on,
Tạp chất C: (4*S*)-6-cloro-4-(pent-1-ynyl)-4-(trifluoromethyl)-1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-on,
Tạp chất D: (4*S*)-6-cloro-4-(2-cyclopropylethynyl)-1-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)-1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-on,
Tạp chất E: (2*S*)-2-(2-amino-5-clorophenyl)-4-cyclopropyl-1,1,1-trifluorobut-3-yn-2-ol,
Tạp chất F: 6-cloro-2-cyclopropyl-4-(trifluoromethyl)quinolin,
Tạp chất G: (4*S*)-6-cloro-4-[2-(2-methylcyclopropyl)ethynyl]-4-(trifluoromethyl)-1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzoxazin-2-on (hỗn hợp của 4 đồng phân lập thể),
Tạp chất H: methyl [4-cloro-2-[(1*S*)-3-cyclopropyl-1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)prop-2-ynyl]phenyl]carbamat,
Tạp chất I: (2*S*)-2-[5-cloro-2-[[(4-methoxyphenyl)methyl] amino]phenyl]-4-cyclopropyl-1,1,1-trifluorobut-3-yn-2-ol,
Tạp chất J: (2*RS*,4*S*)-6-cloro-4-(2-cyclopropylethynyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(trifluoromethyl)-1,4-dihydro-2*H*-3,1-benzoxazin.

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

Định lượng
Cân chính xác khoảng 25 mg chế phẩm hòa tan trong *methanol (TT)* và thêm *methanol (TT)* vừa đủ 50,0 ml. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với cùng dung môi. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 247 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *methanol (TT)*. Tính hàm lượng efavirenz, $C_{14}H_9ClF_3NO_2$, lấy giá trị A (1 %, 1 cm) ở 247 nm là 550.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng retrovirus.

Chế phẩm
Viên nén, nang, sirô.

NANG EFAVIRENZ
Capsulae Efavirenzi

Là nang cứng chứa efavirenz.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng efavirenz, $C_{14}H_9ClF_3NO_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc một lượng bột thuốc trong nang, tương ứng với khoảng 0,05 g efavirenz, với 100 ml *methanol (TT)*, lọc và pha loãng 1 ml dịch lọc thành 50 ml với *methanol (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở dải sóng từ 220 nm đến 350 nm phải phù hợp với phổ của dung dịch efavirenz chuẩn có nồng độ tương đương, trong cùng dung môi.
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 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 dung dịch *natri lauryl sulfat* 1 %.
Tốc độ quay: 50 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. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan (nếu cần) để thu được dung dịch có nồng độ efavirenz khoảng 0,01 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg efavirenz chuẩn, chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *methanol (TT)* để hòa tan và thêm môi trường hòa tan đến định mức, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với môi trường hòa tan.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn, dung dịch thử ở bước sóng hấp thụ cực đại khoảng 247 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng efavirenz, $C_{14}H_9ClF_3NO_2$, hòa tan từ mỗi nang dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{14}H_9ClF_3NO_2$ trong efavirenz chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng efavirenz, $C_{14}H_9ClF_3NO_2$, 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).
Dung dịch đệm phosphat pH 3,0, pha động, dung dịch chuẩn, dung dịch thử và điều kiện sắc ký: Chuẩn bị như mục Định lượng.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký đối với dung dịch thử và ghi lại sắc đồ trong khoảng thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic efavirenz.
Hàm lượng các tạp chất nếu có trên sắc ký đồ của dung dịch thử được tính theo phương pháp chuẩn hóa (Phụ lục 5).
Giới hạn: Mỗi tạp chất không được quá 1,0 %, tổng các tạp chất không được quá 2,0 %. Bỏ qua các pic của mẫu trắng và các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 %.
Tính hàm lượng từng tạp chất dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử so với tổng diện tích các pic đáp ứng trên sắc đồ của dung dịch thử.

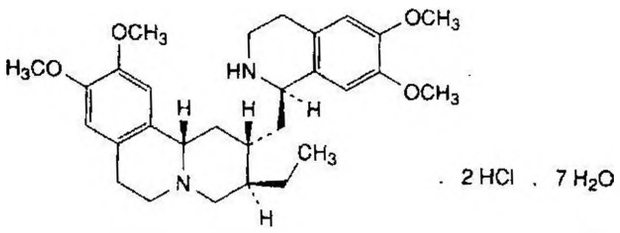
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm phosphat pH 3,0: Hòa tan 8,6 g *amoni dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước* và điều chỉnh đến pH 3,0 ± 0,05 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha động: *Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 3,0* (50 : 50).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng efavirenz chuẩn trong *methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ efavirenz khoảng 1,2 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 nang, xác định khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 60 mg efavirenz vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml *methanol (TT)* và lắc siêu âm 20 min. Pha loãng bằng *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều và lọc.
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 252 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: số đĩa lý thuyết của cột tính theo pic efavirenz không được nhỏ hơn 6000; hệ số đối xứng của pic efavirenz không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic efavirenz 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 efavirenz, $C_{14}H_9ClF_3NO_2$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic efavirenz thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_9ClF_3NO_2$ trong efavirenz chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng virus.

Hàm lượng thường dùng
50 mg; 100 mg và 200 mg.

EMETIN HYDROCLORID
Emetini hydrochloridum



$C_{29}H_{40}N_2O_4.2HCl.7H_2O$ P.t.l.: 679,7

Emetin hydroclorid là (2*S*,3*R*,11b*S*)-2-[[(1*R*)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl]methyl]-3-ethyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2*H*-benzo[a] quinolizin dihydroclorid heptahydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{29}H_{40}N_2O_4.2HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hay hơi vàng nhạt.
Dễ tan trong nước và ethanol 96 %.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, E.
Nhóm II: B, C, D và E.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của emetin hydroclorid chuẩn.
B. Trong mục thử Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc huỳnh quang và kích thước với vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).
C. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 2 ml *dung dịch hydrogen peroxyd 10 thể tích (TT)*, thêm 1 ml *acid hydrocloric (TT)* và đun nóng, có màu da cam xuất hiện.
D. Rắc khoảng 5 mg chế phẩm lên bề mặt của 1 ml *dung dịch amoni molybdat 0,5 % trong acid sulfuric đậm đặc (TT)*, xuất hiện màu xanh sáng.
E. 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 1,25 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu đối chiếu V_5 hay VN_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Pha loãng 4 ml dung dịch S thành 10 ml với *nước không có carbon dioxyd (TT)*, pH của dung dịch thu được phải từ 4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng
Từ +16° đến +19°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 1,250 g chế phẩm đã làm khô trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Dùng dung dịch thu được để đo.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Cloroform - 2-methoxyethanol - methanol - nước - diethylamin (200 : 40 : 10 : 4 : 1).
Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng, pha trong dung môi là *methanol (TT)* chứa 1 % (theo thể tích) *dung dịch amoniac 2 M (TT)*.
Dung dịch thử: Chứa 0,5 mg chế phẩm trong 1 ml.
Dung dịch đối chiếu (1): Chứa 0,01 mg isoemetin hydrobromid chuẩn trong 1 ml.
Dung dịch đối chiếu (2): Chứa 0,01 mg cephaelin hydroclorid chuẩn trong 1 ml.
Dung dịch đối chiếu (3): Chứa 0,5 mg emetin hydroclorid chuẩn trong 1 ml.
Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 100 ml.
Dung dịch đối chiếu (5): Thêm 1 ml dung dịch đối chiếu (1) và 1 ml dung dịch đối chiếu (2) vào 1 ml dung dịch đối chiếu (3).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), (2), (3), (4) và 30 µl dung dịch đối chiếu (5). Sau khi triển khai được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng để khô ngoài không khí đến khi bay hết hơi dung môi. Phun *dung dịch iod 0,5 % trong cloroform*, sấy bản mỏng ở 60 °C trong 15 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Bất kỳ vết nào tương ứng với vết của isoemetin và cephaelin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử không được đậm màu hơn các vết tương ứng trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) và (2) (2,0 %) và bất kỳ một vết phụ nào khác cũng không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (4) (1,0 %).
Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (5) có 3 vết tách riêng rõ rệt.

Mất khối lượng do làm khô
Từ 15,0 % đến 19,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,00 g, 105 °C; 3 h).

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

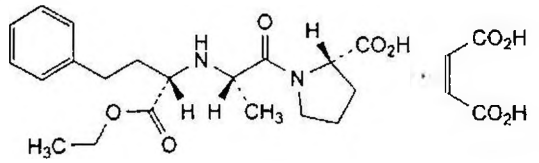
Định lượng
Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và 50 ml *ethanol 96 % (TT)*. Tiến hành chuẩn độ bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Đọc thể tích của dung dịch chuẩn độ đã tiêu thụ giữa hai điểm uốn.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương 27,68 mg $C_{29}H_{40}N_2O_4.2HCl$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Trị giun sán.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

ENALAPRIL MALEAT
Enalaprili maleas



$C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$ P.t.l: 492,5

Enalapril maleat là acid (2*S*)-1-[(2*S*)-2[[(1*S*)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl] pyrrolidin-2-carboxylic (*Z*)-butendioat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Hơi tan trong nước, dễ tan trong methanol, thực tế không tan trong methylen clorid, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.
Điểm chảy khoảng 144 °C (Phụ lục 6.7).

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 0,25 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
Từ 2,4 đến 2,9 (Phụ lục 6.2).
Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng
Từ -48° đến -51°, 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).
Dung dịch đệm A: Hòa tan 2,8 g *natri dihydrophosphat monohydrat (TT)* trong 950 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.
Dung dịch đệm B: Hòa tan 2,8 g *natri dihydrophosphat monohydrat (TT)* trong 950 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 6,8 bằng *dung dịch natri hydroxyd 40 % (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.
Pha động A: *Acetonitril (TT_1) - dung dịch đệm B* (50 : 950).
Pha động B: *Dung dịch đệm B - acetonitril (TT_1)* (340 : 660).
Dung môi hòa tan: *Acetonitril (TT_1) - dung dịch đệm A* (50 : 950).
Dung dịch thử: Hòa tan 30 mg chế phẩm trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi hòa tan.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg enalapril chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A) trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan hỗn hợp tạp chất chuẩn của enalapril (chứa tạp chất B, C, D, E và H) có trong một lọ chuẩn vào 1,0 ml dung môi hòa tan.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,1 mm) được nhồi pha tĩnh *styren-divinylbenzen copolymer* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 70 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 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 như sau (có thể điều chỉnh nếu cần):

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 20	95 → 40	5 → 60
20 - 25	40	60

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chất chuẩn của enalapril và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất B, C, D, E và H. 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 enalapril (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất C khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 1,1; tạp chất H khoảng 1,3; tạp chất E khoảng 1,5; tạp chất D khoảng 2,1.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (Hp/Hv) ít nhất là 10; trong đó Hp là chiều cao đỉnh pic tạp chất A so với đường nền và Hv là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất A và pic enalapril.
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 (1) (1,0 %).
Tạp chất B, C, D, E, H: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).
Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,1 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, không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %) và pic của acid maleic.
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid (2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*R*)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic.
Tạp chất B: Acid (2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl] amino]propanoic.
Tạp chất C: Acid (2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-carboxy-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic.
Tạp chất D: Ethyl (2*S*)-2-[(3*S*,8a*S*)-3-methyl-1,4-dioxooctahydropyrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-4-phenylbutanoat.
Tạp chất E: Acid (2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-3-phenyl-1-[(2phenylethoxy)carbonyl]propyl]amino]propanoyl] pyrrolidin-2-carboxylic.
Tạp chất F: Acid (2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(butoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic.
Tạp chất G: Acid (2*S*)-2-[[(1*S*)-3-cyclohexyl-1-(ethoxycarbonyl) propyl]amino]propanoic.
Tạp chất H: Acid (2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-3-cyclohexyl-1-(ethoxycarbonyl)propyl]amino]propanoyl]pyrrolidin-2-carboxylic.
Tạp chất I: 1*H*-imidazol.

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 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 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 3 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 0,100 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 30 ml với cùng dung môi. 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). Lấy điểm kết thúc của phép chuẩn độ tại bước nhảy thứ hai trên đường cong chuẩn độ.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 16,42 mg $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Tác nhân ức chế men chuyển angiotensin.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN ENALAPRIL
Tabellae Enalaprili

Là viên nén chứa enalapril maleat.
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 enalapril maleat, $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$, 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 G.
Dung môi khai triển: Butan-1-ol - nước - acid acetic băng (60 : 25 : 15).
Dung dịch hiện màu: Hòa tan 0,85 g *bismuth nitrat base (TT)* trong hỗn hợp 10 ml *acid acetic băng (TT)* và 40 ml *nước*. Trộn đồng thể tích của dung dịch thu được và *dung dịch kali iodid 40 %*. Pha loãng 10 thể tích hỗn hợp này với 20 thể tích *acid acetic băng (TT)* và 70 thể tích *nước* ngay trước khi dùng.
Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 20 mg enalapril maleat, thêm 10 ml *ethanol 90 % (TT)*, lắc trong 10 min, ly tâm. Sử dụng dịch trong ở trên.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch enalapril maleat chuẩn 0,2 % trong *ethanol 90 % (TT)*.
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 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Phun dung dịch hiện màu, rồi phun tiếp *dung dịch hydrogen peroxyd loãng (TT)*. Vết chính trên sắc ký đồ thu được 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, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic enalapril trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch A, pha động, dung dịch thử, dung dịch phân giải và các điều kiện sắc ký: Thực hiện như mô tả trong mục Định lượng.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với dung dịch A.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mục Định lượng. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với enalaprilat không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu; diện tích của pic tương ứng với enalapril diketopiperazin không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu.

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: 45 min.
Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ enalapril maleat khoảng 0,00028 %. Pha dung dịch enalapril maleat chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ chính xác khoảng 0,00028 %. Tiến hành sắc ký như mô tả trong mục Định lượng. Tính hàm lượng enalapril maleat, $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$, đã hòa tan trong mỗi viên.
Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng enalapril maleat, $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$, so với hàm lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

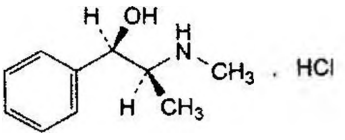
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)
Dung dịch A: Hòa tan 1,56 g *natri dihydrophosphat (TT)* trong 800 ml *nước*, điều chỉnh pH tới 2,2 với *acid phosphoric (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.
Pha động: *Acetonitril - dung dịch A* (25 : 75).
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg enalapril maleat, thêm 50 ml dung dịch A, lắc siêu âm trong 15 min, lắc cơ học thêm 30 min nữa và thêm dung dịch A vừa đủ 100 ml. Tiếp tục lắc siêu âm dung dịch thu được thêm 15 min nữa, sau đó lọc qua màng lọc 0,45 µm.
Dung dịch chuẩn gốc enalaprilat: Dung dịch enalaprilat chuẩn nồng độ 0,1 mg/ml trong *nước*.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 10 mg enalapril chuẩn, chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml trong dung dịch A, lắc siêu âm 15 min. Để nguội, thêm 1,0 dung dịch chuẩn gốc enalaprilat và thêm dung dịch A vừa đủ đến định mức. Dung dịch thu được có nồng độ enalapril maleat 0,1 mg/ml và enalaprilat 0,001 mg/ml.
Dung dịch enalapril diketopiperazin: Cho khoảng 20 mg enalapril maleat chuẩn vào cốc dung tích 100 ml sao cho tạo thành khối ở đáy cốc. Đặt cốc lên bếp đun nóng đến khi mẫu có màu vàng, lấy cốc ra để nguội (chú ý không để mẫu có màu nâu). Thêm 50 ml *acetonitril (TT)*, lắc siêu âm để hòa tan.
Dung dịch phân giải: Pha loãng 1 ml dung dịch enalapril diketopiperazin thành 50 ml với dung dịch chuẩn.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Nhiệt độ cột: 50 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của các pic lần lượt như sau: acid maleic 0,3; enalaprilat 0,5; enalapril 1,0 và enalapril diketopiperazin là 1,5. Hệ số phân giải giữa pic enalapril và pic enalapril diketopiperazin không dưới 2,0.
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng tính trên pic enalapril không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic enalapril từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng enalapril maleat, $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$, trong viên dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic enalapril thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$ của enalapril maleat chuẩn.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng
5 mg; 10 mg; 20 mg.

EPHEDRIN HYDROCLORID
Ephedrini hydrochloridum



$C_{10}H_{15}NO.HCl$ P.t.l: 201,7

Ephedrin hydroclorid là (*1R,2S*)-2-(methylamino)-1-phenylpropan-1-ol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{10}H_{15}NO.HCl$, 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, tan trong ethanol 96 %. Chảy ở khoảng 219 °C (Phụ lục 6.7).

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 ephedrin hydroclorid chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G*.
Hệ dung môi: *Methylen clorid - amoniac - 2-propanol* (5 : 15 : 80).
Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg ephedrin hydroclorid chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

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 2/3 bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí, sau đó phun *dung dịch ninhydrin (TT)* lên và sấy ở 110 °C trong 5 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

C. Chế phẩm phải đạt yêu cầu của phép thử Góc quay cực riêng.

D. Lấy 0,1 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), thêm 1 ml *nước*, 0,2 ml *dung dịch đồng sulfat 12,5 % (TT)* và 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 42 % (TT)* dung dịch sẽ có màu tím. Lắc dung dịch thu được với 2 ml *methylen clorid (TT)*. Lớp dưới (lớp dung môi) có màu xám đậm và lớp trên (lớp nước) có màu xanh.

E. Lấy 5 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), thêm 5 ml *nước*, dung dịch phải cho phản ứng A của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 5,00 g chế phẩm trong *nước cất* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

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

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* và 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*. Dung dịch thu được có màu vàng. Thêm 0,4 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*, dung dịch thu được phải có màu đỏ.

Góc quay cực riêng

Từ -33,5° đến -35,5°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Pha loãng 12,5 ml dung dịch S thành 25,0 ml bằng *nước* để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol - dung dịch amoni acetat 1,16 % được điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid acetic băng* (6 : 94).

Dung dịch thử: Hòa tan 75 mg chế phẩm vào pha động và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg chế phẩm và 5 mg pseudoephedrin hydroclorid chuẩn vào pha động và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *phenylsilyl silica gel hình cầu dùng cho sắc ký* (3 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 257 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian lưu tương đối so với ephedrin (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất B (pseudoephedrin) khoảng 1,1; tạp chất A 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 của ephedrin với pic của tạp chất B ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với 0,4.

Tạp chất A: Diện tích pic đã hiệu chỉnh của tạp chất A 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) (0,1 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất A không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

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*R*)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-on.

Tạp chất B: (1*S*,2*S*)-2-(methylamino)-1-phenylpropan-1-ol (pseudoephedrin).

Sulfat

Không được quá 100 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).

Lấy 15 ml dung dịch S để thử.

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 0,150 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 *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* thêm vào giữa 2 điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 20,17 mg $C_{10}H_{15}NO.HCl$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chủ vận beta-adrenergic.

Chế phẩm

Cồn thuốc, thuốc nhỏ mũi, viên nén, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM EPHEDRIN HYDROCLORID
Injectio Ephedrini hydrocloridi

Là dung dịch vô khuẩn của ephedrin hydroclorid 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 của ephedrin hydroclorid, $C_{10}H_{15}NO.HCl$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

Định tính
A. Lấy 1 thể tích chế phẩm có chứa khoảng 0,1 g ephedrin hydroclorid thêm 2 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M*, chiết 2 lần mỗi lần với 20 ml *cloroform (TT)* và bỏ lớp cloroform. Kiềm hóa lớp nước với *dung dịch amoniac 5 M (TT)* và chiết 2 lần mỗi lần với 30 ml hỗn hợp 3 thể tích *cloroform (TT)* và 1 thể tích *ethanol (TT)*. Làm khan dịch chiết với *natri sulfat khan (TT)*. Lọc và làm bay hơi dịch lọc tới khô ở áp suất 2 kPa. Đun nóng nhẹ để đuổi hết dung môi. Phổ hấp thụ hồng ngoại của cắn (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của ephedrin.
B. Trong mục Tạp chất liên quan, trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử (2) phải phù hợp với vết chính của dung dịch đối chiếu (2) về vị trí, màu sắc và kích thước.

pH
4,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Propan-2-ol - amoniac đậm đặc - cloroform (80 : 15 : 5)
Dung dịch thử (1): Pha loãng 1 thể tích chế phẩm với *nước* để thu được dung dịch có chứa ephedrin hydroclorid 0,5 %.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch (1) thành 5 thể tích với *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch (1) thành 200 thể tích với *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch ephedrin hydroclorid chuẩn 0,1 % trong *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm 20 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí rồi phun *dung dịch ninhydrin 0,2 % (TT)*, sau đó làm nóng ở 100 °C trong 5 min. Trên sắc ký đồ thu được, bất kỳ vết phụ nào của dung dịch thử (1) cũng không được đậm hơn vết chính của dung dịch đối chiếu (1), không kể các vết có màu sáng hơn màu nền của lớp mỏng.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch *dioctyl natri sulfosuccinat 0,005 M* trong hỗn hợp 65 thể tích *methanol (TT)*, 35 thể tích *nước* và 1 thể tích *acid acetic băng (TT)*.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch ephedrin hydroclorid chuẩn 0,1 % trong *methanol 65 %*.
Dung dịch thử: Pha loãng 1 thể tích chế phẩm với *methanol 80 %* để thu được dung dịch có chứa ephedrin hydroclorid 0,1 %.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm) (Nucleosil C18 là phù hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 263 nm.
Tốc độ dòng: 2 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng ephedrin hydroclorid, $C_{10}H_{15}NO.HCl$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{15}NO.HCl$ trong ephedrin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc giống thần kinh giao cảm.

Nồng độ thường dùng
1 %.

VIÊN NÉN EPHEDRIN HYDROCLORID
Tabellae Ephedrini hydrochloridi

Là viên nén chứa ephedrin 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 ephedrin hydroclorid, $C_{10}H_{15}NO.HCl$, từ 92,5% đến 107,5% so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc 1 lượng bột viên có chứa 0,1 g ephedrin hydroclorid với 20 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, lọc, rửa dịch lọc 2 lần, mỗi lần 20 ml *cloroform (TT)* và bỏ lớp cloroform. Kiềm hóa lớp nước với *dung dịch amoniac 5 M (TT)* và chiết 2 lần, mỗi lần 30 ml hỗn hợp 3 thể tích *cloroform (TT)* và 1 thể tích *ethanol (TT)*. Làm khan hỗn hợp dịch chiết với *natri sulfat khan (TT)*. Lọc và làm bay hơi dịch lọc tới khi còn một thể tích nhỏ ở áp suất 2 kPa. Sử dụng 0,3 g *kali bromid (TT)* để chuẩn bị đĩa, thấm dịch cloroform thu được lên bề mặt của đĩa và làm nóng ở 50 °C trong 2 min. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của ephedrin.

B. Trong mục thử Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải phù hợp với vết chính của dung dịch đối chiếu (2) về vị trí, màu sắc và kích thước.
C. Nghiền một lượng bột viên có chứa 0,4 g ephedrin hydroclorid với 2 lần, mỗi lần 10 ml *cloroform (TT)* và bỏ lớp cloroform. Ngâm cắn còn lại với 30 ml *ethanol 96 % (TT)* nóng trong 20 min, lọc, làm bay hơi dịch lọc tới khô trên nồi cách thủy và sấy khô cắn ở 80 °C. Hòa tan khoảng 10 mg cắn trong 1 ml *nước* và thêm 0,1 ml *dung dịch đồng sulfat 10 % (TT)*, sau đó thêm 1 ml *natri hydroxyd 5 M (TT)*, màu tím được tạo thành. Thêm 1 ml *ether (TT)* và lắc, lớp ether có màu tím đỏ và lớp nước có màu xanh.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Propan-2-ol - amoniac đậm đặc - cloroform (80 : 15 : 5).
Dung dịch thử (1): Chiết một lượng bột viên có chứa 0,1 g ephedrin hydroclorid với 5 ml *methanol (TT)* và lọc.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch (1) tới 10 thể tích với *methanol (TT).*
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch (1) tới 200 thể tích với *methanol (TT).*
Dung dịch đối chiếu (2): Ephedrin hydroclorid chuẩn 0,2 % trong *methanol (TT).*
Cách tiến hành: Chấm 10 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, để khô bản mỏng trong không khí rồi phun *dung dịch ninhydrin 0,2 % (TT)*, sau đó làm nóng ở 110 °C trong 5 min. Bất kỳ vết phụ nào của dung dịch thử (1) cũng không được đậm hơn vết chính của dung dịch đối chiếu (1), không kể các vết có màu sáng hơn màu nền của bản mỏng.

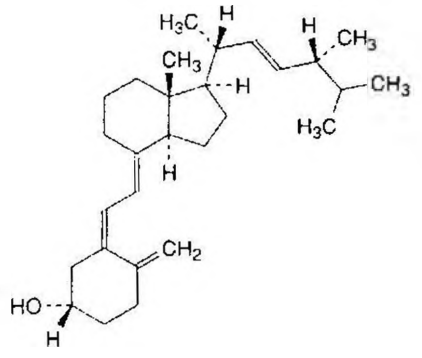
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch *dioctyl natri sulfosuccinat* 0,005 M trong hỗn hợp gồm 65 thể tích *methanol (TT)*, 35 thể tích *nước* và 1 thể tích *acid acetic băng (TT).*
Dung dịch chuẩn: Dung dịch ephedrin hydroclorid chuẩn 0,1 % trong *methanol 60 %.*
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg ephedrin hydroclorid, lắc với 30 ml *methanol (TT)* trong 10 phút. Lọc qua giấy lọc sợi thủy tinh (Whatman GF/C là phù hợp) vào một bình định mức 50 ml, rửa giấy lọc bằng *nước*, chuyển nước rửa vào trong bình định mức và thêm *nước* tới định mức, trộn đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm) (Nucleosil C18 là phù hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 263 nm.
Tốc độ dòng: 2 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng ephedrin hydroclorid, $C_{10}H_{15}NO.HCl$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{15}NO.HCl$ trong ephedrin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Đựng trong lọ nút kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc giống thần kinh giao cảm.

Hàm lượng thường dùng
10 mg.

ERGOCALCIFEROL
Ergocalciferolum
Calciferol, vitamin D_2



$C_{28}H_{44}O$ P.t.l: 396,7

Ergocalciferol là (5*Z*,7*E*,22*E*)-9,10 secoergosta-5,7,10(19), 22-tetraen-3β-ol, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{28}H_{44}O$.

Tính chất
Tinh thể trắng hoặc hầu như trắng, hoặc bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng, nhạy cảm với không khí, nhiệt độ và ánh sáng. Trong dung dịch phụ thuộc vào nhiệt độ và thời gian có thể xảy ra hiện tượng đồng phân hóa trở lại, tạo thành pre-ergocalciferol.
Dễ tan trong ethanol 96 %, tan trong dầu béo, thực tế không tan trong nước.
Dung dịch trong dung môi bay hơi không bền nên cần dùng ngay.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: B, C.
Nhóm II: A, C.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của ergocalciferol chuẩn.
B. Trong phần Ergosterol, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước.
C. Điểm chảy 112 °C đến 117 °C (Phụ lục 6.7), khi xác định không cần tán thành bột và sấy khô.

Góc quay cực riêng
Từ +103° đến +107° (Phụ lục 6.4).
Hòa tan nhanh không làm nóng 0,200 g chế phẩm trong *ethanol không có aldehyd (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi, đo trong vòng 30 min, dùng ống 2 dm.

Ergosterol
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Cyclohexan - ether không có peroxyd (1 : 1), hỗn hợp này có chứa 0,01 % *butylhydroxy toluen (TT).*
Dung môi hòa tan: Ethylen clorid (TT) có chứa 1,0 % *squalan (TT)* và 0,01 % *butyl-hydroxytoluen (TT).*
Dung dịch thử: Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,10 g ergocalciferol chuẩn trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 2 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg ergosterol chuẩn trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2).
Tất cả các dung dịch trên chỉ pha trước khi dùng.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên, riêng dung dịch đối chiếu (3) chấm 20 µl. Triển khai sắc ký ngay, trong điều kiện tránh ánh sáng đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Phun 3 lần dung dịch *thuốc thử antimony triclorid (TT).* Quan sát sắc ký đồ trong 3 min đến 4 min sau khi phun. Vết chính trong sắc ký đồ của dung dịch thử ban đầu có màu vàng da cam, sau đó trở thành nâu. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ vết có màu tím nào dưới vết chính (tương ứng với ergosterol và xuất hiện chậm hơn) thì không được đậm màu hơn vết trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %). Trong sắc ký đồ của dung dịch thử, ngoài các vết tương ứng với các vết trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2) không được phép có các vết khác. Phép thử chỉ có giá trị khi trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho hai vết tách nhau rõ ràng.

Tạp chất khử
Không được quá 20 phần triệu.
Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *ethanol không có aldehyd (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Thêm 0,5 ml *dung dịch tetrazolium xanh 0,5 % trong ethanol không có aldehyd* và 0,5 ml *dung dịch tetramethylamoni hydroxyd loãng (TT).* Để yên đúng 5 min và thêm 1,0 ml *acid acetic băng (TT).* Song song chuẩn bị dung dịch đối chiếu như trên với 10,0 ml dung dịch có chứa 0,2 µg hydroquinon trong 1 ml *ethanol không có aldehyd (TT).* Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của hai dung dịch thu được ở trên ở bước sóng 525 nm. Mẫu trắng là 10,0 ml *ethanol không có aldehyd (TT)* và được xử lý tương tự như mẫu thử. Độ hấp thụ của dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng
Tiến hành định lượng càng nhanh càng tốt, tránh ánh sáng quang hóa và không khí.
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hexan - pentanol (997 : 3).
Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 10,0 ml *toluen (TT)* không làm nóng rồi pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch chuẩn: Cũng được chuẩn bị theo cách trên nhưng dùng 10,0 mg ergocalciferol chuẩn thay cho chế phẩm.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 0,5 g colecalciferol chuẩn dùng cho phép thử hiệu năng trong 2 ml *toluen (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động, đun hồi lưu trong cách thủy ở 90 °C trong 45 min rồi làm lạnh.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi silica gel thích hợp (5 đến 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 2 ml/min.
Cách tiến hành:
Tiêm một thể tích thích hợp dung dịch phân giải và ghi sắc ký đồ, điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic colecalciferol lớn hơn 50 % độ cao của thang đo. Tiêm tất cả 6 lần. Khi các sắc ký đồ ghi được trong những điều kiện đã mô tả, các thời gian lưu tương đối là khoảng 0,4 đối với pre-colecalciferol, 0,5 đối với trans-colecalciferol và 1,0 đối với colecalciferol. Độ lệch chuẩn tương đối của colecalciferol không được lớn hơn 1 % và hệ số phân giải đối với pre-colecalciferol và trans-colecalciferol không được nhỏ hơn 1,0. Nếu cần thiết thì điều chỉnh tỷ lệ các thành phần và tốc độ dòng của pha động để đạt được độ phân giải trên.
Tiêm một thể tích thích hợp dung dịch chuẩn và ghi sắc ký đồ, điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao pic ergocalciferol lớn hơn 50 % độ cao của thang đo.
Tiêm cùng thể tích dung dịch thử và ghi sắc ký đồ.
Tính hàm lượng phần trăm của $C_{28}H_{44}O$ từ biểu thức:

$$\frac{100 \times W_2 \times S_1}{W_1 \times S_2}$$

trong đó:
W_1 là khối lượng tính bằng mg của chế phẩm có trong dung dịch thử;
W_2 là khối lượng tính bằng mg của ergocalciferol chuẩn trong dung dịch chuẩn;
S_1 là diện tích pic (hoặc chiều cao) của ergocalciferol trên sắc ký đồ của dung dịch thử;
S_2 là diện tích pic (hoặc chiều cao) của ergocalciferol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Bảo quản
Ergocalciferol cần được bảo quản trong đồ đựng kín chứa khí nitơ, tránh ánh sáng và để ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C. lượng thuốc trong lọ kín khi mở ra cần được sử dụng ngay.

Loại thuốc
Vitamin D.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN ERGOCALCIFEROL
Tabellae Ergocalciferoli

Là viên nén chứa ergocalciferol.
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 ergocalciferol, $C_{28}H_{44}O$, từ 90,0 % đến 125,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Nghiền một lượng bột viên chứa khoảng 0,5 mg ergocalciferol với 10 ml *cloroform (TT)* và lọc. Thêm vào dịch lọc 0,3 ml *anhydrid acetic (TT)* và 0,1 ml *acid sulfuric (TT)*, lắc mạnh. Xuất hiện màu đỏ tươi, chuyển nhanh sang tím, lam, rồi lục.
B. Trong phép thử Độ đồng đều hàm lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic ergocalciferol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)
Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) trong điều kiện tránh ánh sáng.
Pha động: Hexan - pentan-1-ol (992 : 8).
Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị dung dịch ergocalciferol chuẩn trong *hexan (TT)* có nồng độ tương đương nồng độ của dung dịch thử.
Dung dịch thử. Đối với viên hàm lượng lớn hơn 0,25 mg, lấy 1 viên, thêm 4 ml *nước*, lắc siêu âm cho đến khi viên rã hoàn toàn. Thêm 12 ml *dimethyl sulfoxid (TT)* lắc đều, chiết với 100 ml *hexan (TT)* bằng cách lắc cơ học 30 min. Ly tâm lớp hexan và sử dụng dịch trong ở trên. Đối với viên có hàm lượng nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 mg cũng tiến hành như trên nhưng dùng 2 ml *nước*, 6 ml *dimethyl sulfoxid (TT)* và chiết với 25 ml *hexan (TT)*.
Dung dịch phân giải: Hòa tan (không đun nóng) 50,0 mg colecalciferol chuẩn trong 10 ml *toluen (TT)*, pha loãng thành 100,0 ml với pha động, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml với pha động, lắc đều. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, đun nóng 60 min dưới sinh hàn ngược với luồng khí nitrogen trong cách thủy. Để nguội, pha loãng thành 50,0 ml với pha động, lắc đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh A (5 µm) (Partisil là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min
Cách tiến hành:
Tiêm một thể tích thích hợp dung dịch phân giải và ghi lại sắc ký đồ. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic colecalciferol lớn hơn 50 % thang đo. Trên sắc ký đồ thu được với các điều kiện sắc ký đã mô tả, thời gian lưu tương đối so với colecalciferol là 0,4 cho precolecalciferol, 0,5 cho *trans*-colecalciferol. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic precolecalciferol và *trans*-colecalciferol ít nhất là 1,0. Nếu cần, điều chỉnh thành phần pha động và tốc độ dòng để thu được độ phân giải đạt yêu cầu.
Tiêm một thể tích thích hợp dung dịch chuẩn. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic ergocalciferol lớn hơn 50 % thang đo. Tiêm cùng một thể tích dung dịch thử. Tính hàm lượng ergocalciferol, $C_{28}H_{44}O$, trong mỗi viên, dựa vào chiều cao của pic ergocalciferol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{28}H_{44}O$ trong ergocalciferol chuẩn.
1 µg ergocalciferol tương ứng với 40 IU vitamin D.

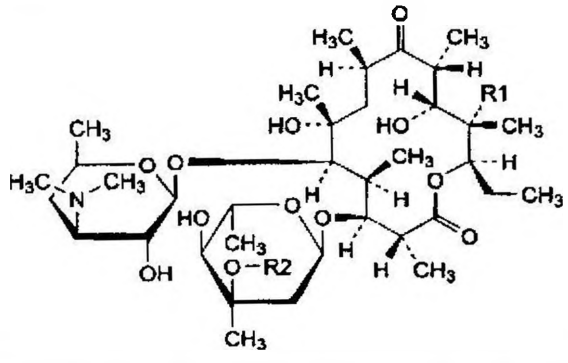
Định lượng
Hàm lượng ergocalciferol trong viên là hàm lượng trung bình của 10 viên thu được trong phép thử Độ đồng đều hàm lượng.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Vitamin D.

Hàm lượng thường dùng
1,25 mg.

ERYTHROMYCIN
Erythromycinum



Erythromycin	Công thức phân tử	R1	R2	P.t.l
A	$C_{37}H_{67}NO_{13}$	OH	CH_3	734
B	$C_{37}H_{67}NO_{12}$	H	CH_3	718
C	$C_{36}H_{65}NO_{13}$	OH	H	720

Erythromycin là một hỗn hợp các kháng sinh họ macrolid được sản xuất bằng cách nuôi cấy chủng *Streptomyces erythreus*, thành phần chính là (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl--L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[(3,4,6-trideoxy-3-dimethylamino-β-D-*xylo*-hexo-pyra-nosyl)-oxy] oxacyclotetradecan-2,10-dion (erythromycin A).

Hàm lượng: Tổng hàm lượng của erythromycin A, erythromycin B và erythromycin C từ 93,0 % đến 102,0 %, tính theo chế phẩm khan.
Erythromycin B: Không quá 5,0 %
Erythromycin C: Không quá 5,0 %.

Tính chất
Bột màu trắng hay hơi vàng hoặc tinh thể không màu hay màu hơi vàng, hơi hút ẩm.
Ít tan trong nước (độ tan giảm đi khi nhiệt độ tăng), dễ tan trong ethanol 96 %, tan trong methanol.

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 erythromycin chuẩn. Bỏ qua vùng từ 1980 cm^{-1} đến 2050 cm^{-1}. Nếu phổ hồng ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng biệt 50 mg chế phẩm và 50 mg erythromycin chuẩn trong 1,0 ml *methylen clorid (TT)*, sấy ở 60 °C ở áp suất không quá 670 Pa trong 3 h, ghi phổ mới các cắn thu được.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G.*
Dung môi khai triển: Trộn hỗn hợp *2-propanol - dung dịch amoni acetat 15 % đã được điều chỉnh đến pH 9,6 bằng amoniac - ethyl acetat* (4 : 8 : 9). Để ổn định và lấy lớp trên.
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 erythromycin A chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg spiramycin chuẩn trong *methanol (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 trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 2/3 bản mỏng. Để bản mỏng khô ngoài không khí, sau đó phun lên bản mỏng *dung dịch anisaldehyd trong ethanol (TT)*, sấy ở 110 °C trong 5 min.
Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc, kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và vị trí, màu sắc phải khác với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).
C. Lấy khoảng 5 mg chế phẩm, thêm 5 ml *dung dịch xanthydrol 0,02 %* trong một hỗn hợp gồm *acid hydrocloric-acid acetic* (1 : 99), đun nóng trên cách thủy, màu đỏ sẽ xuất hiện.
D. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 7 M (TT)* và để yên 10 min đến 20 min, màu vàng sẽ xuất hiện.

Góc quay cực riêng
Từ -71° đến -78°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Tiến hành đo góc quay cực riêng của dung dịch ít nhất 30 min sau khi chuẩn bị.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Lấy 50 ml *dung dịch dikali hydrophosphat 3,5 %* được điều chỉnh tới pH 9,0 ± 0,05 bằng *acid phosphoric loãng (TT)*, thêm 400 ml *nước*, 165 ml *2-methyl-2-propanol (TT)*, 30 ml *acetonitril (TT)* và pha loãng với *nước* thành 1000 ml.
Dung môi hòa tan: Hỗn hợp *methanol - dung dịch đệm phosphat pH 7,0* (1 : 3).
Dung dịch thử: Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40,0 mg erythromycin A chuẩn trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg erythromycin B chuẩn và 10,0 mg erythromycin C chuẩn trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg N-demethyl-erythromycin A chuẩn trong dung dịch đối chiếu (2). Thêm 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 25,0 ml với dung dịch đối chiếu (2).
Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 3,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml với dung môi hòa tan.
Dung dịch đối chiếu (5): Chuyển 40 mg erythromycin A chuẩn vào một chén thủy tinh và dàn đều thành một lớp bột dày không quá 1 mm. Sấy ở 130 °C trong 4 h. Để nguội và pha trong dung môi hòa tan thành 10 ml.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) pha tĩnh là *styren-divinylbenzen copolymer (TT)* dùng cho sắc ký (8 µm) với kích thước lỗ xốp 100 nm, nhiệt độ cột 70 °C (đặt cột và ít nhất một phần ba dây dẫn trước cột trong nồi cách thủy).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 100 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (3), (4) và (5).
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của pic erythromycin A.
Thời gian lưu tương đối so với erythromycin A (thời gian lưu khoảng 15 min) của tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất B khoảng 0,45; erythromycin C khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,4; tạp chất F khoảng 1,5; erythromycin B khoảng 1,8 và tạp chất E khoảng 4,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa các pic tương ứng với tạp chất B và erythromycin C ít nhất là 0,8; độ phân giải giữa các pic tương ứng với tạp chất B và erythromycin A ít nhất là 5,5. Nếu cần, điều chỉnh nồng độ của 2-methyl-2-propanol trong pha động hay giảm tốc độ dòng xuống còn 1,5 ml hay 1,0 ml/min.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng (dùng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) để xác định các tạp đó): Tạp chất E là 0,09 và tạp chất F là 0,15.

Diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, của từng tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (3,0 %).

Tổng các tạp chất không được lớn hơn 2,3 lần diện tích pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (7,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,02 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (4) (0,06 %), các pic tương ứng với erythromycin B và erythromycin C.

Ghi chú:

Tạp chất A: Erythromycin F.

Tạp chất B: *N*-demethylerythromycin A.

Tạp chất C: Erythromycin E.

Tạp chất D: Anhydroerythromycin A.

Tạp chất E: Erythromycin A enol ether.

Tạp chất F: Pseudoerythromycin A enol ether.

Thiocyanat

Không được quá 0,3 %.

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng chiếu trực tiếp.

Dung dịch mẫu trắng: Pha loãng 1,0 ml *dung dịch sắt (III) clorid 9 %* thành 50,0 ml với *methanol (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g (m g) chế phẩm trong 20 ml *methanol (TT)*, thêm 1,0 ml *dung dịch sắt (III) clorid 9 %* và pha loãng thành 50,0 ml với *methanol (TT)*.

Chuẩn bị hai dung dịch đối chiếu riêng rẽ:

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,100 g *kali thiocyanat (TT)* đã sấy ở 105 °C trong 1 h trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch gốc này thành 50,0 ml với *methanol (TT)*. Lấy 5,0 ml dung dịch trên, thêm 1,0 ml *dung dịch sắt (III) clorid 9 %* và pha loãng thành 50,0 ml với *methanol (TT)*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của từng dung dịch đối chiếu (D_1, D_2) và dung dịch thử (D) ở bước sóng cực đại khoảng 492 nm.

Giá trị phù hợp:

$$S = \left(\frac{D_1}{m_1}\right) \times \left(\frac{m_2}{D_2}\right)$$

Trong đó: m_1, m_2 là khối lượng tính theo gam của kali thiocyanat được dùng để chuẩn bị các dung dịch đối chiếu tương ứng.

Phép thử chỉ có giá trị khi S từ 0,985 đến 1,015.

Tính hàm lượng % của thiocyanat theo công thức sau:

$$\left(\frac{58,08}{97,18}\right) \times \left(\frac{D}{m}\right) \times (0,5) \times \left[\left(\frac{m_1}{D_1}\right) + \left(\frac{m_2}{D_2}\right)\right]$$

58,08 là khối lượng phân tử của phần thiocyanat.

97,18 là khối lượng phân tử của kali thiocyanat.

Nước

Không quá 6,5 % (Phụ lục 10.3). Dùng 0,200 g chế phẩm. Sử dụng *dung dịch imidazol 10 % trong methanol khan* làm dung môi hòa tan.

Tro sulfat

Không quá 0,2 % (Phụ lục 9.9).

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.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm 6 lần dung dịch đối chiếu (1), độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic erythromycin A không lớn hơn 1,2 %.

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

Tính hàm lượng % của erythromycin A trong dung dịch thử dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng % của erythromycin B và erythromycin C trong dung dịch thử dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm

Viên nén, nang, viên bao, thuốc tiêm, thuốc mỡ tra mắt, dung dịch bôi ngoài, kem bôi ngoài.

VIÊN NÉN ERYTHROMYCIN
Tabellae Erythromycini

Là viên nén bao tan trong ruột chứa erythromycin.

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

Hàm lượng erythromycin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên có chứa khoảng 0,1 g erythromycin với 5 ml *cloroform (TT)* (nếu bột viên có màu, lắc thêm cùng than hoạt), lọc lấy dịch lọc và bốc hơi đến khô. Phổ hồng ngoại của cắn phải phù hợp với phổ hồng ngoại của erythromycin chuẩn (Phụ lục 4.2).

B. Lấy một lượng bột viên có chứa khoảng 3 mg erythromycin, thêm 2 ml *aceton (TT)*, lắc kỹ và thêm 2 ml *acid hydrocloric*

đậm đặc (TT). Xuất hiện màu vàng cam, rồi chuyển sang màu đỏ tím đậm. Thêm 2 ml *cloroform (TT)* và lắc kỹ, để yên cho tách lớp, lớp cloroform có màu tím.

Độ rã
Chế phẩm phải đáp ứng phép thử độ rã của viên bao tan trong ruột (Phụ lục 11.7), nhưng thời gian thử trong môi trường acid là 60 min.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).
Cân chính xác khoảng 0,1 g bột thuốc, sấy trong chân không ở 60 °C trong 3 h.

Định lượng
Cân 20 viên (loại bỏ vỏ bao), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 25 mg erythromycin vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm 50 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ và thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch.
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).
Tính hàm lượng của erythromycin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, trong viên. 1000 IU tương ứng với 1 mg $C_{37}H_{67}NO_{13}$.

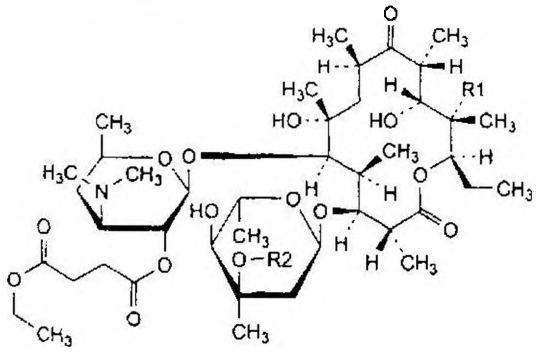
Bảo quản
Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
250 mg; 500 mg.

ERYTHROMYCIN ETHYL SUCCINAT

Erythromycini ethyl succinas



Thành phần ethyl succinat	Công thức phân tử	R1	R2	P.t.l
Erythromycin A	$C_{43}H_{75}NO_{16}$	OH	CH_3	862
Erythromycin B	$C_{43}H_{75}NO_{15}$	H	CH_3	846
Erythromycin C	$C_{42}H_{73}NO_{16}$	OH	H	848

$C_{43}H_{75}NO_{16}$ P.t.l: 862,0

Erythromycin ethyl succinat chứa thành phần chính là (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11, 13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-2-*O*-(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy] oxacyclotetradecan-2,10-dion (erythromycin A ethyl-succinat).

Hàm lượng
Tổng hàm lượng erythromycin A, erythromycin B và erythromycin C không được ít hơn 78,0 % tính theo chế phẩm khan.
Erythromycin B: Không được quá 5,0 % tính theo chế phẩm khan.
Erythromycin C: Không được quá 5,0 % tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh trắng, dễ hút ẩm. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton, trong ethanol và 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 erythromycin ethyl succinat chuẩn.

Góc quay cực riêng
Từ -70° đến -82°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi, đo góc quay cực sau ít nhất 30 min kể từ khi chuẩn bị dung dịch thử.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Lấy 50 ml *dung dịch dikali hydrophosphat 3,5 %* đã được điều chỉnh pH đến 8,0 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)*, thêm 400 ml *nước*, 165 ml *2-methyl-2-propanol (TT)* và 30 ml *acetonitril (TT)*, pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*. Lọc và đuổi khí.
Dung dịch thủy phân: Dung dịch dikali hydrophosphat 2,0 % được điều chỉnh pH đến 8,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,115 g chế phẩm trong 25 ml *methanol (TT)*, thêm 20 ml dung dịch thủy phân, trộn đều và để yên ở nhiệt độ phòng trong ít nhất 12 h. Pha loãng thành 50,0 ml bằng dung dịch thủy phân.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40,0 mg erythromycin A chuẩn trong 10 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với dung dịch thủy phân.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg erythromycin B chuẩn và 10,0 mg erythromycin C chuẩn trong 50 ml *methanol (TT)*. Thêm 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 100,0 ml bằng dung dịch thủy phân.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 2 mg N-demethyl-erythromycin A chuẩn (tạp chất B) trong 20 ml dung dịch đối chiếu (2).

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 3,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml với hỗn hợp đồng thể tích của *methanol (TT)* và dung dịch thủy phân.
Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 40 mg erythromycin A chuẩn đã được sấy ở 130 °C trong 3 h trong 10 ml *methanol (TT)*, pha loãng thành 20 ml với dung dịch thủy phân.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *styren-divinylbenzen copolymer* (8 µm, kích thước lỗ xốp 100 nm), duy trì nhiệt độ cột ở 70 °C (đặt cột và ít nhất một phần ba dây dẫn trước cột trong nồi cách thủy).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 215 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 200 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), (3), (4) và (5).
Tiến hành sắc ký với thời gian rửa giải gấp 5 lần thời gian lưu của erythromycin A, lấy tích phân sau khi xuất hiện pic của dung dịch thủy phân.
Thời gian lưu tương đối so với erythromycin A (thời gian lưu khoảng 15 min) của pic dung dịch thủy phân phải nhỏ hơn 0,3, của tạp chất B khoảng 0,45; của erythromycin C khoảng 0,5; tạp chất C (erythromycin E) khoảng 0,9; tạp chất G (erythromycin *N*-ethyl succinat) khoảng 1,3; tạp chất D (anhydroerythomycin A) khoảng 1,4; tạp chất F (pseudoerythromycin A enol ether) khoảng 1,5; của erythromycin B khoảng 1,8 và của tạp chất E (erythromycin A enol ether) khoảng 4,3.
Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất B và pic của erythromycin C ít nhất là 0,8; giữa pic của tạp chất B và pic của erythromycin A ít nhất là 5,5.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất E là 0,09; tạp chất F là 0,15; tạp chất G là 0,14. Dùng dung dịch đối chiếu (5) để xác định pic của tạp chất E và F.
Từng tạp chất có diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (4) (3,0 %).
Tổng diện tích các pic tạp không được lớn hơn 1,67 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (4) (5,0 %).
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,02 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (4) (0,06 %).

Erythromycin tự do
Không được quá 6,0 %.
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)
Pha động: Trộn 35 thể tích *acetonitril (TT)* với 65 thể tích dung dịch có chứa 0,34 % *kali dihydrophosphat (TT)* và 0,20 % *triethylamin (TT)* đã được điều chỉnh pH đến 3,0 bằng *dung dịch acid phosphoric 2 M (TT)*. Lọc và đuổi khí.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *acetonitril (TT)*, pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 75,0 mg erythromycin A chuẩn trong *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 195 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành: Tiêm dung dịch thử, tiến hành sắc ký với thời gian rửa giải gấp 2 lần thời gian lưu của erythromycin ethyl succinat (thời gian lưu khoảng 24 min). Tiêm dung dịch đối chiếu, tiến hành sắc ký với thời gian rửa giải gấp 2 lần thời gian lưu của erythromycin A (thời gian lưu khoảng 8 min).
Giới hạn: Diện tích pic của erythromycin tự do không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu.

Nước
Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3)
Dùng 0,30 g chế phẩm và dung dịch có chứa 10,0 % *imidazol (TT)* trong *methanol khan (TT)* làm dung môi.

Tro sulfat
Không được quá 0,3 % (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, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (2), điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu (1) không được lớn hơn 1,2 %.
Tính toán hàm lượng của erythromycin A dùng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Tính toán hàm lượng của erythromycin B và erythromycin C dùng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

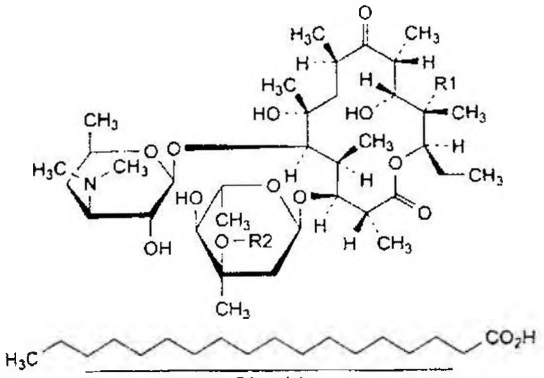
Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm
Hỗn dịch uống, viên nén.

ERYTHROMYCIN STEARAT

Erythromycini stearas



Erythromycin	Công thức	R1	R2
A	$C_{55}H_{103}NO_{15}$	OH	CH_3
B	$C_{55}H_{103}NO_{14}$	H	CH_3
C	$C_{54}H_{101}NO_{15}$	OH	H

Erythromycin stearat là hỗn hợp các muối stearat của erythromycin và acid stearic. Thành phần chính là octadecanoat của (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-*O*-methyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion (erythromycin A stearat). Chế phẩm được sản xuất bằng phương pháp lên men.

Hàm lượng

Tổng hàm lượng erythromycin A, erythromycin B và erythromycin C ít nhất phải bằng 60,5 % (tính theo chế phẩm khan).

Erythromycin B: Không được quá 5,0 %.

Erythromycin C: Không được quá 5,0 %.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong aceton và trong methanol. Dung dịch có thể vẩn đục.

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 erythromycin stearat chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Trộn đều hỗn hợp *2-propanol - dung dịch amoni acetat 15 % đã điều chỉnh đến pH 9,6 bằng amoniac - ethyl acetat* (4 : 8 : 9). Để yên và dùng lớp trên.

Dung dịch thử: Hòa tan 28 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg erythromycin A chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 2/3 chiều dài bản mỏng. Làm khô bản mỏng trong không khí.

Phát hiện A: Phun bản mỏng bằng dung dịch có chứa 0,02 % *dicloroflurescein (TT)* và 0,01 % *rhodamin B (TT)* trong *ethanol 96 % (TT)*. Để bản mỏng tiếp xúc với hơi trên nồi cách thủy trong vài giây. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng đèn tử ngoại đặt ở bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ, dung dịch thử cho hai vết, một vết có vị trí tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1), vết còn lại tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Phát hiện B: Phun bản mỏng bằng *dung dịch anisaldehyd trong ethanol (TT)*, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 5 min, quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có một vết tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước.

Acid stearic tự do

Không được quá 14,0 % $C_{18}H_{36}O_2$, tính theo chế phẩm khan. Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 50 ml *methanol (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Tính thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* cần dùng cho 1 g chế phẩm (n_1 ml).

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 30 ml *methylen clorid (TT)*. Nếu dung dịch bị đục, lọc lấy dịch lọc. Lắc phần cắn 3 lần, mỗi lần với 25 ml *methylen clorid (TT)*, lọc, tráng phễu lọc với *methylen clorid (TT)*. Gộp các dịch lọc và dịch rửa, bốc hơi trên cách thủy còn 30 ml. Thêm 50 ml *acid acetic băng (TT)*, chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Tính thể tích *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* cần dùng cho 1 g chế phẩm (n_2 ml).

Tính hàm lượng (%) của $C_{18}H_{36}O_2$ theo công thức sau:

$$2{,}845(n_1 - n_2) \times \frac{100}{100 - h}$$

Trong đó: h là hàm lượng nước của chế phẩm (%).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Lấy 50 ml *dung dịch dikali hydrophosphat 3,5 %* đã điều chỉnh đến pH 9,0 ± 0,05 bằng *dung dịch acid phosphoric 2 M (TT)* vào bình định mức dung tích 1000 ml. Thêm 400 ml *nước*, 165 ml *tert-butanol (TT)* và 30 ml *acetonitril (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch thử: Hòa tan 55,0 mg chế phẩm trong 5,0 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với *dung dịch đệm pH 8,0 (TT_1)*. Ly tâm và dùng phần dung dịch trong.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40,0 mg erythromycin A chuẩn trong 5 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng *dung dịch đệm pH 8,0 (TT_1)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg erythromycin B chuẩn và 10,0 mg erythromycin C chuẩn trong 25,0 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *dung dịch đệm pH 8,0 (TT_1)*.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg *N*-demethyl-erythromycin A chuẩn trong dung dịch đối chiếu (2), thêm 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 25,0 ml bằng dung dịch đối chiếu (2).

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 3,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml với hỗn hợp đồng thể tích của *methanol (TT)* và *dung dịch đệm pH 8,0 (TT_1)*.

Dung dịch đối chiếu (5): Lấy 40 mg erythromycin A chuẩn cho vào một lọ thủy tinh để tạo thành một lớp có chiều dày không quá 1 mm. Đun nóng ở 130 °C trong 4 h. Để nguội, hòa tan trong hỗn hợp *methanol - dung dịch đệm pH 8,0 (TT_1)* (1 : 3) 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 *styren-divinylbenzen copolymer* (8 µm) với kích thước lỗ xốp khoảng 100 nm.

Nhiệt độ cột: 70 °C, đặt cột trong bể cách thủy và nhúng ngập ít nhất 1/3 ống dẫn vào cột.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3), (4), (5) với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của erythromycin A.

Thời gian lưu tương đối so với erythromycin A (khoảng 15 min) là: Tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất B khoảng 0,45; erythromycin C khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,4; tạp chất F khoảng 1,5; erythromycin B khoảng 1,8 và tạp chất E khoảng 4,3.

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 B với pic của erythromycin C ít nhất là 0,8; độ phân giải giữa pic của tạp chất B với pic của erythromycin A ít nhất là 5,5, nếu cần thì điều chỉnh nồng độ của tert-butanol trong pha động hoặc giảm tốc độ dòng xuống 1,5 ml/min hoặc 1,0 ml/min.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất E với 0,09; tạp chất F với 0,15.

Bất kỳ tạp chất nào: 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 (4) (3 %).

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 (4) (6 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,02 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,06 %), bỏ qua pic của erythromycin B và erythromycin C.

Ghi chú:

Tạp chất A: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)-5,7,9,11,13-pentamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion (erythromycin F).

Tạp chất B: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(methylamino)- β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion (3''-*N*-desmethylerythromycin A).

Tạp chất C: (2*S*,4a*R*,4'*R*,5'*S*,6'*S*,7*R*,8*S*,9*R*,10*R*,12*R*,14*R*,15*R*,16*S*)-7-ethyl-5',8,9,14-tetrahydroxy-4'-methoxy-4',6',8,10,12,14,16-heptamethyl-15-{[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]hexadecahydrospiro[5*H*,11*H*-1,3-dioxino[5,4-c]oxacyclotetradecin-2,2'-pyran]-5,11-dion (erythromycin E).

Tạp chất D: (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,11*R*,12*R*,14*R*)-9-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-5-ethyl-3-hydroxy-2,4,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]-6,15,16-trioxatricyclo[10.2.1.1^{1,4}]hexadecan-7-on (anhydroerythromycin A).

Tạp chất E: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,11*R*,12*R*)-9-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-5-ethyl-3,4-dihydroxy-2,4,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]-6,15-dioxabicyclo[10.2.1]pentadec-1(14)-en-7-on (erythromycin A enol ether).

Tạp chất F: (2*R*,3*R*,6*R*,7*S*,8*S*,9*R*,10*R*)-7-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-3-[(1*R*,2*R*)-1,2-dihydroxy-1-methylbutyl]-2,6,8,10,12-pentamethyl-9-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]-4,13-dioxabicyclo[8.2.1]tridec-1(12)-en-5-on (pseudoerythromycin A enol ether).

Nước

Không được quá 4,0 % (Phụ lục 10.3).

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong dung dịch có chứa 10 % *imidazol (TT)* trong *methanol khan (TT)*.

Tro sulfat

Không được quá 0,5 % (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, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng của pic erythromycin A không được lớn hơn 5, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic erythromycin A thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu (1) không được lớn hơn 1,2.

Tính hàm lượng erythromycin A dựa vào sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), hàm lượng erythromycin B và erythromycin C dựa vào sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm
Viên nén.

NANG ERYTHROMYCIN STEARAT
Capsulae Erythromycini stearatis

Là nang cứng có chứa erythromycin stearat.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng erythromycin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Lấy lượng bột thuốc trong 10 nang và nghiền thành bột mịn.
A. Cân một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,1 g erythromycin stearat, thêm 10 ml *nước*, lắc mạnh, gạn bỏ lớp nước, lấy cắn thêm 10 ml *methanol (TT)*, lắc và lọc, bay hơi dịch lọc đến khô. Sấy cắn thu được ở áp suất không quá 0,7 kPa. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của erythromycin stearat hay với phổ của erythromycin stearat chuẩn.
B. Lấy một lượng bột thuốc có chứa khoảng 3 mg erythromycin, thêm 2 ml *aceton (TT)*, lắc kỹ và thêm 2 ml *acid hydrocloric (TT)*. Xuất hiện màu vàng cam, sau chuyển sang đỏ, rồi sang màu đỏ tím đậm. Thêm 2 ml *cloroform (TT)* và lắc kỹ, để yên cho tách lớp, lớp cloroform có màu tím.
C. Lấy một lượng bột thuốc có chứa khoảng 50 mg erythromycin, thêm 10 ml *cloroform (TT)*, lắc kỹ và lọc. Bay hơi dịch lọc đến khô. Đun nóng nhẹ 0,1 g cắn thu được với 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và 10 ml *nước* cho đến sôi. Có những hạt nhỏ dạng dầu nổi lên bề mặt. Để nguội, hớt lớp váng dầu cho vào ống nghiệm, thêm 3 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, đun nóng, rồi làm nguội, dung dịch chuyển sang dạng gel. Thêm 10 ml *nước* nóng và lắc, dung dịch có bọt. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm *dung dịch calci clorid 10 % (TT)*, xuất hiện tủa dạng hạt không tan trong *acid hydrocloric (TT)*.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).
Cân chính xác khoảng 0,1 g bột thuốc, sấy trong chân không ở 60 °C trong 3 h.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch natri acetat 2,722 %* được điều chỉnh tới pH 5,0 bằng *acid acetic băng (TT)*.
Tốc độ quay: 50 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). Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 40 ml *acid acetic băng (TT)*, 10 ml *dung dịch 4-dimethylamino benzaldehyd 0,5 % (kl/kl) trong acid acetic băng* và thêm hỗn hợp *acid acetic băng - acid hydrocloric đậm đặc* (35 : 70) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Để yên 15 min.
Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị dung dịch của erythromycin stearat chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương với dung dịch mẫu thử. Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch chuẩn thu được và tiến hành như với dung dịch thử.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thử và dung dịch chuẩn thu được ở bước sóng 485 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là 5 ml môi trường hòa tan được tiến hành tương tự như dung dịch thử.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng erythromycin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng
Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 25 mg erythromycin vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm 50 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ và thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch. 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).
Tính hàm lượng của erythromycin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, trong nang. 1000 IU tương ứng với 1 mg $C_{37}H_{67}NO_{13}$.

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

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
250 mg; 500 mg.

VIÊN NÉN ERYTHROMYCIN STEARAT
Tabellae Erythromycini stearatis

Là viên nén hoặc viên bao chứa erythromycin stearat.
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 erythromycin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lấy 10 viên (loại bỏ vỏ bao, nếu có) và nghiền thành bột mịn.

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g erythromycin stearat, thêm 10 ml *nước*, lắc mạnh, gạn bỏ lớp nước, lấy cắn thêm 10 ml *methanol (TT)*, lắc và lọc, bay hơi dịch lọc đến khô. Sấy cắn thu được ở áp suất không quá 0,7 kPa. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của erythromycin stearat hay với phổ của erythromycin stearat chuẩn.

B. Lấy một lượng bột viên có chứa khoảng 3 mg erythromycin, thêm 2 ml *aceton (TT)*, lắc kỹ và thêm 2 ml *acid hydrocloric (TT)*. Xuất hiện màu vàng cam, sau chuyển sang đỏ, rồi sang màu đỏ tím đậm. Thêm 2 ml *cloroform (TT)* và lắc kỹ, để yên cho tách lớp, lớp cloroform có màu tím.

C. Lấy một lượng bột viên có chứa khoảng 50 mg erythromycin, thêm 10 ml *cloroform (TT)*, lắc kỹ và lọc. Bay hơi dịch lọc đến khô. Đun nóng nhẹ 0,1 g cắn thu được với 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và 10 ml *nước* cho đến sôi. Có những hạt nhỏ dạng dầu nổi lên bề mặt. Để nguội, hớt lớp váng dầu cho vào ống nghiệm, thêm 3 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, đun nóng, rồi làm nguội, dung dịch chuyển sang dạng gel. Thêm 10 ml *nước* nóng và lắc, dung dịch có bọt. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm *dung dịch calci clorid 10 % (TT)*, xuất hiện tủa dạng hạt không tan trong *acid hydrocloric (TT)*.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch natri acetat 2,722 %* được điều chỉnh tới pH 5,0 bằng *acid acetic băng (TT)*.

Tốc độ quay: 50 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). Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 40 ml *acid acetic băng (TT)*, 10 ml *dung dịch 4-dimethylamino benzaldehyd 0,5 % (kl/kl) trong acid acetic băng* và thêm hỗn hợp *acid acetic băng - acid hydrocloric đậm đặc* (35 : 70) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Để yên 15 min.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị dung dịch của erythromycin stearat chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương với dung dịch mẫu thử. Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch chuẩn thu được và tiến hành như với dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thử và dung dịch chuẩn thu được ở bước sóng 485 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là 5 ml môi trường hòa tan được tiến hành tương tự như dung dịch thử.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng erythromycin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

Cân chính xác khoảng 0,1 g bột thuốc, sấy trong chân không ở 60 °C trong 3 h.

Định lượng

Cân 20 viên (loại bỏ vỏ bao, nếu có), tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 25 mg erythromycin vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm 50 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ và thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch. 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).

Tính hàm lượng của erythromycin, $C_{37}H_{67}NO_{13}$, trong viên. 1000 IU tương ứng với 1 mg $C_{37}H_{67}NO_{13}$.

Bảo quản

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

Loại thuốc

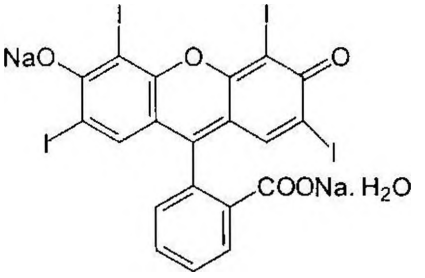
Thuốc kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

250 mg; 500 mg.

ERYTHROSIN

Erythrosinum



$C_{20}H_6I_4Na_2O_5$ P.t.l: 880

hoặc $C_{20}H_6I_4K_2O_5$ P.t.l: 912

Erythrosin là (tetraiodo-2, 4, 5, 7 oxo-3 oxydo-6 3*H*-xanthenyl-9)-2 benzoat dinatri hoặc dikali, phải chứa không dưới 85,0 % $C_{20}H_6I_4Na_2O_5$ hoặc $C_{20}H_6I_4K_2O_5$ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu đỏ sẫm. Dễ tan trong nước, tan được trong ethanol, ít tan trong aceton, thực tế không tan trong methylen clorid. Dung dịch 0,1 % có màu đỏ cam và các vết bám trên thành ống nghiệm có màu tím. Ở pH 2,5 xuất hiện tủa có màu.

Định tính

Dung dịch S: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50 ml bằng *nước*.

A. Lấy 1 ml dung dịch S pha loãng thành 100 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*. Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch tạo thành trong khoảng từ 230 nm đến 550 nm cho 3 cực đại hấp thụ ở bước sóng (262 ± 5) nm; (309 ± 5) nm và (525 ± 3) nm.
B. Trong phần Tạp chất màu liên quan, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) có vị trí, màu sắc và kích thước tương tự vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
C. Khi đun nóng chế phẩm cho hơi có màu tím.

Độ trong của dung dịch
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2)

Tạp chất màu liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Amoniac - nước - ethanol - butanol (10 : 25 : 25 : 50).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 40 mg chế phẩm trong hỗn hợp *nước - methanol* (50 : 50) và pha loãng thành 10 ml với cùng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 2 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng hỗn hợp *nước - methanol* (50 : 50).
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40 mg erythrosin chuẩn trong hỗn hợp *nước - methanol* (50 : 50) và pha loãng thành 50 ml với cùng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100 ml bằng hỗn hợp *nước - methanol* (50 : 50).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên trên bản mỏng 5 µl các dung dịch chuẩn và thử trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng sắc ký ra và để khô ngoài không khí. Quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng ban ngày. Nếu trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) có vết phụ thì không vết phụ nào đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Chất tan trong ether
Không được quá 0,5 %.
Cân 2,0 g chế phẩm đã được sấy khô trước trong chân không ở 60 °C cho vào bình định mức dung tích 200 ml, thêm *ether khan (TT)* tới đủ thể tích. Lắc bằng máy lắc cơ học trong vòng 30 min, lọc. Lấy 100 ml dịch lọc, bốc hơi trong chân không ở nhiệt độ không quá 20 °C. Làm khô cắn trong bình hút ẩm tới khối lượng không đổi. Khối lượng của cắn không được quá 5 mg.

Chất không tan trong nước
Không được quá 0,2 %.
Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 200 ml *nước* bằng cách đun nóng khoảng 90 °C. Làm nguội rồi lọc qua một phễu lọc thủy tinh xốp số 16 đã được sấy đến khối lượng không đổi và cân bì. Rửa cắn với *nước* tới khi dịch rửa không màu, sấy cắn ở 100 °C đến 105 °C tới khối lượng không đổi. Khối lượng cắn thu được không quá 4 mg.

Amin thơm bậc nhất
Không được quá 40 phần triệu.
Hòa tan cắn thu được trong phần Chất tan trong ether trong 10 ml *toluen (TT)*. Lấy 2,5 ml dung dịch này thêm 6 ml *nước* và 4 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Lắc mạnh, để cho phân lớp và gạn bỏ lớp dung môi hữu cơ, thêm vào lớp nước 0,4 ml *dung dịch natri nitrit 0,25 %*. Trộn đều và để yên trong 1 min. Thêm 0,8 ml *dung dịch amoni sulfamat 0,5 %*, để yên trong 1 min. Thêm 2 ml *dung dịch naphthylethylendiamin dihydroclorid 0,5 % (TT)*. Để yên trong 1 h. Nếu dung dịch đem kiểm tra có màu, thì màu của nó không được đậm hơn màu của dung dịch chuẩn được chuẩn bị tương tự nhưng thay pha nước bằng 1 ml *dung dịch naphthylamin 0,001 %*, 5 ml *nước* và 4 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

Crom hòa tan
Không được quá 50 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 25 ml *nước* bằng cách đun nóng khoảng 90 °C, để nguội, thêm *nước* cho đủ 25 ml và lọc qua phễu thủy tinh xốp số 16.
Dung dịch chuẩn: Pha các dung dịch chuẩn 0,5 phần triệu, 1 phần triệu và 2 phần triệu từ dung dịch crom chuẩn 100 phần triệu.
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 357,9 nm, sử dụng đèn cathod rỗng crom làm nguồn phát xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị dung dịch mẫu đối chiếu.

Iodid
Không được quá 0,1 %.
Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong 5 ml *nước*, thêm 0,5 ml *acid nitric (TT)*, lọc, rửa giấy lọc bằng *nước* để thu được 10 ml dịch lọc. Thêm 1 ml *dung dịch kali cromat 0,5 %* và 5 ml *cyclohexan (TT)*, lắc và để yên. Chuẩn bị song song trong cùng điều kiện dung dịch chuẩn có 1 ml *dung dịch kali iodid 0,0131 %*. Màu sắc của lớp dung môi hữu cơ ở dung dịch thử không được đậm hơn màu của lớp dung môi hữu cơ ở dung dịch chuẩn.

Định lượng
Hòa tan 75,0 mg chế phẩm đã được làm khô trong chân không ở 60 °C đến khối lượng không đổi trong *dung dịch amoni acetat 0,1542 %* mới pha và pha loãng với dung môi này thành 100,0 ml. Lấy 2,0 ml dung dịch tạo thành pha loãng thành 200,0 ml với *dung dịch amoni acetat 0,1542 %*. Song song tiến hành một dung dịch chuẩn với 75,0 mg erythrosin chuẩn đã được sấy khô trong chân không ở 60 °C đến khối lượng không đổi.

Đo phổ hấp thụ khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và thử, dùng *dung dịch amoni acetat 0,1542 %* làm mẫu trắng, dung dịch thử cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng khoảng 525 nm và bước sóng cực đại này sai lệch không quá 5 nm so với bước sóng cực đại hấp thụ của dung dịch chuẩn trong cùng điều kiện.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của hai dung dịch chuẩn và thử ở bước sóng cực đại hấp thụ, dùng *dung dịch amoni acetat 0,1542 %* làm mẫu trắng.

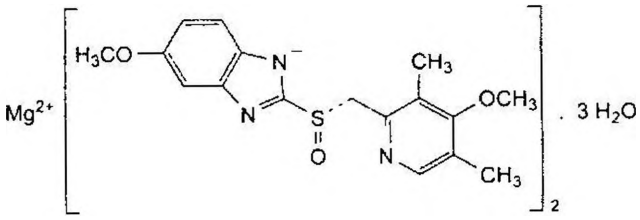
Từ độ hấp thụ đo được và nồng độ của các dung dịch chuẩn tính ra hàm lượng $C_{20}H_6I_4Na_2O_5$ hoặc $C_{20}H_6I_4K_2O_5$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

ESOMEPRAZOL MAGNESI TRIHYDRAT

Esomeprazolum magnesicum trihydricum



$C_{34}H_{36}MgN_6O_6S_2.3H_2O$ P.t.l: 767,2

Esomeprazol magnesi trihydrat là magnesi bis[5-methoxy-2-[(*S*)-[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl] sulfinyl]-1*H*-benzimidazol-1-id] trihydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{34}H_{36}MgN_6O_6S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, hơi hút ẩm.

Khó tan trong nước, tan trong methanol, thực tế không tan trong heptan.

Định tính

Có thể chọn một trong bốn nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, C.

Nhóm II: A, C, E.

Nhóm III: A, B, D.

Nhóm IV: A, 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 esomeprazol magnesi trihydrat chuẩn.

B. Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, Phương pháp 1) như mô tả trong phép thử Magnesi. Dung dịch thử phải cho vạch hấp thụ cực đại ở 285,2 nm.

C. Góc quay cực riêng: Từ -137° đến -155°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

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

D. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Tạp chất đồng phân đối quang.

E. Nung khoảng 0,5 g chế phẩm như ở phép thử Tro sulfat (Phụ lục 9.9, phương pháp 2). Hòa tan cặn trong 10 ml *nước*. 2 ml dung dịch thu được phải cho phản ứng đặc trưng của ion magnesi (Phụ lục 8.1).

Độ hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Lọc dung dịch này qua màng lọc 0,45 µm. Độ hấp thụ của dung dịch thu được tại bước sóng 440 nm (Phụ lục 4.1) không được lớn hơn 0,20.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Áp dụng phương pháp chuẩn hóa. Sử dụng các dung dịch mới pha.

Pha động: Acetonitril - dung dịch dinatri hydrophosphat (TT) 0,14 % được chỉnh đến pH 7,6 bằng acid phosphoric (27 : 73).

Dung dịch thử: Hòa tan 3,5 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 1 mg omeprazol chuẩn và 1 mg tạp chất D chuẩn của omeprazol trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg omeprazol chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất E) trong pha động và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 40 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của esomeprazol.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo esomeprazol chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất E. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của các tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với pic esomeprazol (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất E khoảng 0,6; tạp chất D khoảng 0,8.

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 D và pic của omeprazol ít nhất là 3,0. Nếu cần thiết, điều chỉnh pH của pha nước của pha động hoặc điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động; tăng pH sẽ làm tăng độ phân giải.

Giới hạn:

Tạp chất D: Không được quá 0,2 %.

Tạp chất E: Không được quá 0,1 %.

Các tạp chất khác: Không được quá 0,10 %.

Tổng tạp: Không được quá 0,5 %.

Bỏ qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được từ sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 5-methoxy-1*H*-benzimidazol-2-thiol.

Tạp chất B: 2-[(*RS*)-[(3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfinyl] -5-methoxy-1*H*-benzimidazol.

Tạp chất C: 5-methoxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfanyl]-1*H*-benzimidazol (ufiprazol).

Tạp chất D: 5-methoxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfonyl]-1*H*-benzimidazol (omeprazol sulfon).

Tạp chất E: 4-methoxy-2-[[(*RS*)-(5-methoxy-1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfinyl]methyl]-3,5- dimethylpyridin 1-oxyd.

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm pH 6,0 (65 : 435).

Dung dịch đệm pH 6,0: Trộn 70 ml dung dịch *natri dihydrophosphat (TT)* 15,6 % với 20 ml dung dịch *dinatri hydrophosphat (TT)* 17,91 %, pha loãng hỗn hợp này thành 1000 ml bằng *nước*. Pha loãng 250 ml dung dịch thu được thành 1000,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đệm pH 11,0: Trộn 11 ml dung dịch *natri phosphat tribasic (TT)* 9,5 % với 22 ml dung dịch *dinatri hydrophosphat (TT)* 17,91%, pha loãng hỗn hợp này thành 1000,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong 5 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml bằng dung dịch đệm pH 11,0. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch đệm pH 11,0.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg omeprazol chuẩn trong dung dịch đệm pH 11,0 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 dung dịch đệm pH 11,0.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 50,0 ml bằng dung dịch đệm pH 11,0.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *silica gel AGP (α_1-acid glucoprotein) dùng cho sắc ký phân tách đồng phân quang học* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 302 nm.

Tốc độ dòng: 0,6 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Với các điều kiện sắc ký như trên, thứ tự rửa giải các chất lần lượt là tạp chất F, esomeprazol; thời gian lưu của esomeprazol khoảng 4 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 tạp chất F và pic của esomeprazol ít nhất là 3,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic tạp chất F.

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất F theo công thức sau:

$$100 \times \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

Trong đó:

r_i: Là diện tích pic tạp chất F trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử.

r_s: Là tổng diện tích các pic esomeprazol và pic tạp chất F trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử.

Giới hạn:

Tạp chất F: Không được quá 0,2 %.

Ghi chú:

Tạp chất F: 5-methoxy-2-[(*R*)-[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazol ((*R*)-omeprazol).

Magnesi

Từ 3,30 % đến 3,55 %, tính theo chế phẩm khan.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 20 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* bằng cách thêm từ từ dung dịch acid vào chế phẩm và pha loãng thành 100,0 ml với *nước*. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 200,0 ml với *nước*. Thêm 4 ml *dung dịch lanthan clorid (TT)* vào 10,0 ml dung dịch thu được ở trên và pha loãng thành 100,0 ml với *nước*.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị các dung dịch chuẩn, dùng *dung dịch magnesi chuẩn 1000 phần triệu Mg (TT)*, pha loãng nếu cần với một hỗn hợp gồm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* pha trong 1000,0 ml *nước*.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 285,2 nm, dùng đèn cathod rỗng của magnesi làm nguồn phát xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Nước

6,0 % đến 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch dinatri hydrophosphat (TT) 0,14 % được chỉnh đến pH 7,6 bằng *acid phosphoric (TT)* (35 : 65).

Dung dịch đệm pH 11,0: Trộn 11 ml dung dịch *natri phosphat tribasic (TT)* 9,5 % với 22 ml dung dịch *dinatri hydrophosphat (TT)* 17,91 % và pha loãng thành 100,0 ml với *nước*.

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong khoảng 10 ml *methanol (TT)*, thêm 10 ml dung dịch đệm pH 11,0 và pha loãng thành 200,0 ml với *nước*.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 10,0 mg omeprazol chuẩn trong khoảng 10 ml *methanol (TT)*, thêm 10 ml dung dịch đệm pH 11,0 và pha loãng thành 200,0 ml với *nước*.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 280 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của esomeprazol.
Thời gian lưu của esomeprazol khoảng 4 min.
Tính hàm lượng phần trăm của $C_{34}H_{36}MgN_6O_6S_2$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{34}H_{36}MgN_6O_6S_2$ trong omeprazol chuẩn.
1 g omeprazol tương đương với 1,032 g esomeprazol magnesi.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc ức chế bơm proton.

Chế phẩm
Viên nén, nang.

NANG TAN TRONG RUỘT ESOMEPRAZOL
Capsulae Esomeprazoli

Là nang cứng chứa các vi hạt được bao tan trong ruột có chứa esomeprazol magnesi.
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 esomeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm phosphat pH 6,0: Dung dịch chứa *dinatri hydrophosphat dihydrat* 2,66 % và *natri dihydrophosphat monohydrat* 5,52 %.
Pha động: Trộn 150 ml *acetonitril (TT)* với 85 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,0 và pha loãng bằng *nước* thành 1000 ml.
Dung môi pha mẫu: Hòa tan 5,24 g *natri phosphat tribasic (TT)* trong *nước*, thêm 110 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,5 M* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg omeprazol chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *ethanol 96 % (TT)* và lắc kỹ để hòa tan, thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều. Hút 10 ml dung dịch thu được vào bình định mức 100 ml, thêm *nước* đến vạch, lắc đều.
Dung dịch thử: Cân một lượng thuốc trong nang tương ứng với 20 mg esomeprazol vào bình định mức 200 ml, thêm 120 ml dung môi pha mẫu và lắc khoảng 20 min để hòa tan vi hạt, lắc siêu âm thêm vài phút nếu cần để hòa tan hoàn toàn. Thêm 40 ml *ethanol 96 % (TT)* và lắc siêu âm vài phút. Để nguội và thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 10 ml dịch lọc thành 100 ml bằng *nước*, lắc đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4 mm) được nhồi các hạt silica hình cầu có gắn α_1-acid glycoprotein (5 µm) (Loại cột tương tự L41 của dược điển Mỹ) .
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 302 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Thứ tự rửa giải: pic đồng phân *R* ra trước, pic esomeprazol (đồng phân *S*) ra sau. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic của hai đồng phân không nhỏ hơn 1,0.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính tỉ số giữa thời gian lưu của pic esomeprazol thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tỉ số này phải nằm trong khoảng từ 0,98 đến 1,02.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Giai đoạn trong môi trường acid
Môi trường hòa tan: 300 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 2 h.
Giai đoạn trong môi trường đệm
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: Dung dịch đệm phosphat pH 6,8.
Sau 2 h thử trong môi trường acid, tiếp tục thử trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 như sau: Thêm 700 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,086 M* vào mỗi bình thử. Điều chỉnh đến pH 6,8 ± 0,05 bằng *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).*
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành:
Xác định lượng esomeprazol hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm phosphat pH 6,8: Thêm 300 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vào 700 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,086 M*, điều chỉnh đến pH 6,8 ± 0,05 bằng *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).*
Pha động và điều kiện sắc ký: Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan chính xác một lượng omeprazol chuẩn trong *ethanol 96 % (TT)* để được dung dịch có nồng độ khoảng 2 mg/ml. Tiếp tục pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 6,8 để được dung dịch có nồng độ L/1000 mg/ml (L là hàm lượng ghi trên nhãn mg/viên). Thêm ngay 2,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,25 M* vào 10,0 ml dung dịch này, lắc đều. Lưu ý, không để dung dịch lâu trước khi thêm dung dịch natri hydroxyd.

Dung dịch thử: Sau 30 min trong môi trường đệm pH 6,8, hút dịch hòa tan, lọc. Hút 5,0 ml dịch lọc thu được vào trong một ống nghiệm có chứa sẵn 1,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,25 M*. Lắc đều. Tránh ánh sáng.

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

Tính lượng esomeprazol hòa tan từ mỗi nang dựa vào diện tích pic esomeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và từ hàm lượng của $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ trong omeprazol chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng esomeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong cả hai giai đoạn (Phụ lục 11.4, mục 4.3).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung môi pha mẫu: Như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch đệm phosphat pH 7,6: Trộn 5,2 ml *dung dịch natri dihydrophosphat 1 M* với 63 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,5 M* và pha loãng với *nước* thành 1000 ml.

Pha động A: Trộn 100 ml *acetonitril (TT)* với 100 ml *dung dịch đệm phosphat pH 7,6* và pha loãng với *nước* thành 1000 ml.

Pha động B: Trộn 800 ml *acetonitril (TT)* với 10 ml *dung dịch đệm phosphat pH 7,6* và pha loãng với *nước* thành 1000 ml.

Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Hòa tan một lượng omeprazol chuẩn và omeprazol sulfon chuẩn trong *methanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ mỗi chất khoảng 1 mg/ml. Hút 1,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 100 ml, thêm hỗn hợp *dung môi pha mẫu - nước* (1 : 4) đến vạch, lắc đều. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml bằng cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử: Lấy các vi hạt trong 20 nang và nghiền thành bột. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 20 mg esomeprazol vào bình định mức 200 ml, thêm 20 ml *methanol (TT)* và lắc 30 s. Thêm 40 ml dung môi pha mẫu, lắc tay 30 s và lắc siêu âm vài phút. Để nguội và thêm *nước* đến định mức, lắc đều, lọc. Lưu ý, dung dịch ổn định trong vòng 3 h nếu bảo quản tránh ánh sáng.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (3 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 302 nm.

Tốc độ dòng: 1 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 - 10	100 → 80	0 → 20
10 - 30	80 → 0	20 → 100
30 - 31	0 → 100	100 → 0
31 - 45	100	0

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử tính phù hợp của hệ thống, thời gian lưu tương đối của omeprazol sulfon so với omeprazol là 0,93. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic omeprazol sulfon và pic omeprazol không nhỏ hơn 2,5.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính hàm lượng từng tạp chất dựa vào diện tích pic tạp chất (nếu có) trên sắc ký đồ của dung dịch thử so với tổng diện tích các pic đáp ứng trên sắc đồ của dung dịch thử.

Giới hạn: Omeprazol sulfon không được quá 0,5 %; các tạp chất khác mỗi loại không được quá 0,2 %; tổng các tạp chất không được quá 2,0 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 7,3: Trộn 10,5 ml *dung dịch natri dihydrophosphat 1 M* với 60 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,5 M* và pha loãng với *nước* thành 1000 ml.

Pha động: Trộn 350 ml *acetonitril (TT)* với 500 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,3 và pha loãng bằng *nước* thành 1000 ml.

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 5,24 g *natri phosphat tribasic (TT)* trong *nước*, thêm 110 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,5 M* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 10 mg omeprazol chuẩn vào bình định mức 250 ml, hòa tan bằng 10 ml *ethanol 96 % (TT)*, thêm 40 ml dung môi pha mẫu và pha loãng bằng *nước* đến định mức, lắc đều. Dung dịch này có nồng độ omeprazol khoảng 0,04 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của thuốc trong nang và trộn đều. Cân một lượng thuốc tương ứng 20 mg esomeprazol vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml dung môi pha mẫu, lắc khoảng 20 min để hòa tan các vi hạt, lắc siêu âm thêm vài phút nếu cần để hòa tan hoàn toàn. Thêm 20 ml *ethanol 96 % (TT)* lắc siêu âm vài phút. Để nguội và thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, lọc. Hút 10,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml và thêm *nước* tới vạch, lắc đều. Bảo quản dung dịch tránh ánh sáng.

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 302 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng esomeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, dựa vào diện tích pic esomeprazol thu được trên sắc ký đồ của dung

dịch thử, diện tích pic omeprazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ trong omeprazol chuẩn.

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

Loại thuốc
Thuốc chống loét dạ dày, tá tràng, ức chế bơm proton.

Hàm lượng thường dùng
20 mg, 40 mg.

VIÊN NÉN BAO TAN TRONG RUỘT ESOMEPRAZOL
Tabellae Esomeprazoli

Là viên nén bao tan trong ruột có chứa esomeprazol magnesi. 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 esomeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm phosphat pH 6,0: Dung dịch chứa *dinatri hydrophosphat dihydrat* 2,66 % và *natri dihydrophosphat monohydrat* 5,52 %.
Pha động: Trộn 150 ml *acetonitril (TT)* với 85 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,0 và pha loãng bằng *nước* thành 1000 ml.
Dung môi pha mẫu: Hòa tan 5,24 g *natri phosphat tribasic (TT)* trong *nước*, thêm 110 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,5 M* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg omeprazol chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *ethanol 96 % (TT)* và lắc kỹ để hòa tan, thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều. Hút 10 ml dung dịch thu được vào bình định mức 100 ml, thêm *nước* đến vạch, lắc đều.
Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 20 mg esomeprazol vào bình định mức 200 ml, thêm 120 ml dung môi pha mẫu và lắc khoảng 20 min để hòa tan, lắc siêu âm thêm vài phút nếu cần để hòa tan hoàn toàn. Thêm 40 ml *ethanol 96 % (TT)* và lắc siêu âm vài phút. Để nguội và thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 10 ml dịch lọc thành 100 ml bằng *nước*, lắc đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4 mm) được nhồi các hạt silica hình cầu có gắn α_1-acid glycoprotein (5 µm) (Loại cột tương tự L41 của dược điển Mỹ).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 302 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Thứ tự rửa giải: pic đồng phân *R* ra trước, pic esomeprazol (đồng phân *S*) ra sau. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic của hai đồng phân không nhỏ hơn 1,0.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính tỉ số giữa thời gian lưu của pic esomeprazol thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tỉ số này phải nằm trong khoảng từ 0,98 đến 1,02.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Giai đoạn trong môi trường acid
Môi trường hòa tan: 300 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 2 h.
Giai đoạn trong môi trường đệm
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: Dung dịch đệm phosphat pH 6,8.
Sau 2 h thử trong môi trường acid, tiếp tục thử trong môi trường đệm phosphat pH 6,8 như sau: Thêm 700 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,086 M* vào mỗi bình thử. Điều chỉnh đến pH 6,8 ± 0,05 bằng *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).*
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành:
Xác định lượng esomeprazol hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm phosphat pH 6,8: Thêm 300 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vào 700 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,086 M*, điều chỉnh đến pH 6,8 ± 0,05 bằng *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).*
Pha động và *điều kiện sắc ký:* Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan chính xác một lượng omeprazol chuẩn trong *ethanol 96 % (TT)* để được dung dịch có nồng độ khoảng 2 mg/ml. Tiếp tục pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 6,8 để được dung dịch có nồng độ L/1000 mg/ml (L là hàm lượng ghi trên nhãn mg/viên). Thêm ngay 2,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,25 M* vào 10,0 ml dung dịch này, lắc đều. Lưu ý, không để dung dịch lâu trước khi thêm dung dịch natri hydroxyd.
Dung dịch thử: Sau 30 min trong môi trường đệm pH 6,8, hút dịch hòa tan, lọc. Hút 5,0 ml dịch lọc thu được vào trong một ống nghiệm có chứa sẵn 1,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,25 M.* Lắc đều. Tránh ánh sáng.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính lượng esomeprazol hòa tan từ mỗi viên dựa vào diện tích pic esomeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và từ hàm lượng của $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ trong omeprazol chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng esomeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan (Phụ lục 11.4, mục 4.3).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung môi pha mẫu: Như mô tả ở mục Định lượng.
Dung dịch đệm phosphat pH 7,6: Trộn 5,2 ml *dung dịch natri dihydrophosphat 1 M* với 63 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,5 M* và pha loãng với *nước* thành 1000 ml.
Pha động A: Trộn 100 ml *acetonitril (TT)* với 100 ml *dung dịch đệm phosphat pH 7,6* và pha loãng với *nước* thành 1000 ml.
Pha động B: Trộn 800 ml *acetonitril (TT)* với 10 ml *dung dịch đệm phosphat pH 7,6* và pha loãng với *nước* thành 1000 ml.
Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Hòa tan một lượng omeprazol chuẩn và omeprazol sulfon chuẩn trong *methanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ mỗi chất khoảng 1 mg/ml. Hút 1,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 100 ml, thêm hỗn hợp *dung môi pha mẫu - nước* (1 : 4) đến vạch, lắc đều. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml bằng cùng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg esomeprazol vào bình định mức 200 ml, thêm 20 ml *methanol (TT)* và lắc 30 s. Thêm 40 ml dung môi pha mẫu, lắc tay 30 s và lắc siêu âm vài phút. Để nguội và thêm *nước* đến định mức, lắc đều, lọc. Lưu ý, dung dịch ổn định trong vòng 3 h nếu bảo quản tránh ánh sáng.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (3 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 302 nm.
Tốc độ dòng: 1 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 - 10	100 → 80	0 → 20
10 - 30	80 → 0	20 → 100
30 - 31	0 → 100	100 → 0
31 - 45	100	0

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử tính phù hợp của hệ thống, thời gian lưu tương đối của omeprazol sulfon so với omeprazol là 0,93. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic omeprazol sulfon và pic omeprazol không nhỏ hơn 2,5.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính hàm lượng từng tạp chất dựa vào diện tích pic tạp chất (nếu có) trên sắc ký đồ của dung dịch thử so với tổng diện tích các pic đáp ứng trên sắc đồ của dung dịch thử.
Giới hạn: Omeprazol sulfon không được quá 0,5 %; các tạp chất khác mỗi loại không được quá 0,2 %; tổng các tạp chất không được quá 2,0 %.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm phosphat pH 7,3: Trộn 10,5 ml *dung dịch natri dihydrophosphat 1 M* với 60 ml dung dịch *dinatri hydrophosphat 0,5 M* và pha loãng với *nước* thành 1000 ml.
Pha động: Trộn 350 ml *acetonitril (TT)* với 500 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,3 và pha loãng bằng *nước* thành 1000 ml.
Dung môi pha mẫu: Hòa tan 5,24 g *natri phosphat tribasic (TT)* trong *nước*, thêm 110 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,5 M* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 10 mg omeprazol chuẩn vào bình định mức 250 ml, hòa tan bằng 10 ml *ethanol 96 % (TT)*, thêm 40 ml dung môi pha mẫu và pha loãng bằng *nước* đến định mức, lắc đều. Dung dịch này có nồng độ omeprazol khoảng 0,04 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng 20 mg esomeprazol vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm để hòa tan. Thêm 20 ml *ethanol 96 % (TT)* lắc siêu âm vài phút, Để nguội và thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, lọc. Hút 10,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml và thêm *nước* tới vạch, lắc đều. Bảo quản dung dịch tránh ánh sáng.
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 302 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng esomeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, có trong viên dựa vào diện tích pic esomeprazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic omeprazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ trong omeprazol chuẩn.

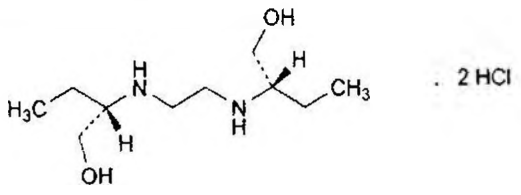
Bảo quản
Trong bao bì kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống loét dạ dày, tá tràng, ức chế bơm proton.

Hàm lượng thường dùng
20 mg, 40 mg.

ETHAMBUTOL HYDROCLORID

Ethambutoli hydrochloridum



$C_{10}H_{26}Cl_2N_2O_2$ P.t.l: 277,2

Ethambutol hydroclorid là (2*S*,2'*S*)-2,2'-(ethylendiimino) dibutan-1-ol dihydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{10}H_{26}Cl_2N_2O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm. Dễ tan trong nước, 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.

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

B. Ở phần Tạp chất A, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) về vị trí, màu sắc và kích thước.

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *nước*, thêm 0,2 ml *dung dịch đồng (II) sulfat 12,5 % (TT)*. Thêm 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, dung dịch có màu xanh da trời.

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

E. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Tạp chất liên quan.

pH

Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, pH của dung dịch thu được phải từ 3,7 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất A

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

Bản mỏng: *Silica gel G.*

Dung môi khai triển: *Amoniac - nước - methanol* (10 : 15 : 75).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg *2-aminobutanol (TT)* (tạp chất A) 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)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50 mg ethambutol hydroclorid chuẩn và 5 mg *2-aminobutanol (TT)* trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng. Làm khô bản mỏng trong không khí, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min. Để nguội, phun lên bản mỏng *dung dịch ninhydrin (TT_1)*, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 5 min. Trên sắc ký đồ dung dịch thử (1), vết tương ứng với 2-aminobutanol không được đậm màu hơn vết thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách rõ ràng.

Tạp chất liên quan

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

Pha động A: *Methanol - nước* (50 : 50).

Pha động B: *Methanol.*

Dung dịch thử: Phân tán 4,0 mg chế phẩm trong 4,0 ml *acetonitril (TT_1)*, thêm 100 µl *triethylamin (TT)*. Siêu âm hỗn hợp trong 5 min. Thêm 15 µl *(R)-(+)-α-methylbenzyl isocyanat (TT)* và đun nóng ở 70 °C trong 20 min.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 0,50 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng vào *acetonitril (TT_1)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Tiến hành như mô tả ở phần Dung dịch thử nhưng thay chế phẩm bằng 4,0 mg ethambutol chuẩn để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất B).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 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 - 30	71	29
30 - 35	71 → 0	29 → 100
35 - 37	0	100
37 - 38	0 → 71	100 → 29

Thời gian lưu tương đối so với ethambutol (thời gian lưu khoảng 14 min) của tạp chất B khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của ethambutol với pic của tạp chất B ít nhất là 4,0.

Giới hạn:

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

Các tạp chất khác có thời gian lưu tương đối so với ethambutol từ 0,75 đến 1,5: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic ethambutol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất (tạp chất B và các tạp chất có thời gian lưu tương đối so với ethambotol từ 0,75 đến 1,5) không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).
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 (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 2-Aminobutan-1-ol.
Tạp chất B: (2*R*,2'*S*)-2,2'-(ethylendiimino)dibutan-1-ol (meso-ethambutol).
Tạp chất C: (2*R*,2'*R*)-2,2'-(ethylendiimino)dibutan-1-ol ((*R*,*R*)-ethambutol).
Tạp chất D: 1,2-Dicloroethan (ethylen clorid).

Tạp chất D (1,2-dicloroethan)
Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 10.14).

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 bằng cùng dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng 10 ml *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).
(0,500 g; 105 °C; 3 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 0,200 g chế phẩm trong 50 ml *nước*, thêm 1,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* và 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 *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* thêm vào giữa 2 điểm uốn.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 27,72 mg $C_{10}H_{26}Cl_2N_2O_2$.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Thuốc chống lao.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN ETHAMBUTOL
Tabellae Ethambutoli

Là viên nén chứa ethambutol hydroclorid.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu dưới đây:

Hàm lượng ethambutol hydroclorid, $C_{10}H_{24}N_2O_2.2HCl$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Chiết một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg ethambutol hydroclorid với 5 ml *methanol (TT)*, lọc và bốc hơi dịch lọc đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ đối chiếu của ethambutol hydroclorid.
B. Chiết một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g ethambutol hydroclorid với 10 ml *nước*, lọc và thêm vào dịch lọc 2 ml *dung dịch đồng sulfat 1 %*, sau đó thêm tiếp 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, xuất hiện màu xanh dương.

2-Aminobutanol
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Amoniac 13,5 M - nước - methanol (10 : 15 : 75).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên chứa 0,50 g ethambutol hydroclorid trong 5 min với 10 ml *methanol (TT)*. Lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 2-aminobutanol chuẩn có nồng độ 0,050 % trong *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, để khô bản mỏng ngoài không khí, sấy ở 110 °C trong 5 min, để nguội, phun lên bản mỏng *dung dịch ninhydrin (TT)*, sau đó sấy ở 110 °C trong 5 min. Bất kỳ vết nào tương ứng với 2-aminobutanol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường: 900 ml *nước*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Pha động, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký và cách tiến hành như phần Định lượng.
Dung dịch thử: Lọc một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, pha loãng dịch lọc nếu cần với *nước* để được dung dịch có nồng độ khoảng 0,3 mg/ml.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng ethambutol hydroclorid, $C_{10}H_{24}N_2O_2.2HCl$, 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: Pha loãng 1 ml *triethylamin (TT)* với *nước* thành 1000 ml, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha động: *Acetonitril - dung dịch đệm* (50 : 50). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng ethambutol hydroclorid chuẩn trong nước để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,3 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 khoảng 30 mg ethambutol hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml *nước* và lắc siêu âm khoảng 15 min. Pha loãng bằng *nước* vừa đủ đến vạch và trộn đều. Lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *nitrilsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 200 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng ethambutol hydroclorid, $C_{10}H_{24}N_2O_2.2HCl$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{24}N_2O_2.2HCl$ trong ethambutol hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Thuốc chống lao.

Hàm lượng thường dùng
200 mg, 400 mg.

VIÊN NÉN ETHAMBUTOL VÀ ISONIAZID
Tabellae Ethambutoli et Isoniazidi

Là viên nén bao phim chứa ethambutol hydroclorid và isoniazid.
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:

Hàm lượng ethambutol hydroclorid, $C_{10}H_{24}N_2O_2.2HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Định lượng isoniazid, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic isoniazid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Trong phần Định lượng ethambutol hydroclorid, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic ethambutol hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

2-Aminobutanol
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Amoniac - nước - methanol (10 : 15 : 75).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên chứa 0,50 g ethambutol hydroclorid trong 5 min với 10 ml *methanol (TT)*. Lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 2-aminobutanol chuẩn có nồng độ 0,050 % trong *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, để khô bản mỏng ngoài không khí, sấy ở 110 °C trong 5 min, để nguội, phun lên bản mỏng *dung dịch ninhydrin (TT)*, sau đó sấy ở 110 °C trong 5 min. Bất kỳ vết nào tương ứng với 2-aminobutanol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường: 900 ml *nước*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Định lượng ethambutol hydroclorid hòa tan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, điều kiện sắc ký và cách tiến hành như phần Định lượng ethambutol hydroclorid.
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chuẩn ethambutol hydroclorid có nồng độ 0,44 mg/ml trong *nước*.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng ethambutol hydroclorid, $C_{10}H_{24}N_2O_2.2HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.
Định lượng isoniazid hòa tan
Phương pháp quang phổ tử ngoại (Phụ lục 4.1).
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc bằng *nước* để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với dung dịch chuẩn.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch isoniazid chuẩn có nồng độ 0,015 mg/ml trong *nước*.
Đo độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử ở bước sóng cực đại khoảng 263 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng *nước* làm mẫu trắng.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Định lượng ethambutol hydroclorid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Pha loãng 1 ml *triethylamin (TT)* với *nước* thành 1000 ml, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha động: *Acetonitril - dung dịch đệm* (50 : 50). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 1,4 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 6,8 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)*.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng ethambutol hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,6 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 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 chế phẩm, tương ứng với khoảng 60 mg ethambutol hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm khoảng 10 min. Pha loãng bằng dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch và trộn đều. Lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *nitrilsilyl silica gel* (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi: Số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 1500, hệ số đối xứng pic ethambutol hydroclorid không được lớn hơn 3,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ethambutol hydroclorid trong các 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 ethambutol hydroclorid, $C_{10}H_{24}N_2O_2.2HCl$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{24}N_2O_2.2HCl$ trong ethambutol hydroclorid chuẩn.

Định lượng isoniazid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,4 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong 1000 ml *nước* và điều chỉnh tới pH 6,8 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)*.

Pha động: *Acetonitril - dung dịch đệm* (4 : 96).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác khoảng 40 mg isoniazid chuẩn trong 50,0 ml *methanol (TT)* và pha loãng với dung dịch đệm để thu được 500,0 ml.

Dung dịch thử: Cân 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 40 mg isoniazid vào bình định mức 500 ml, thêm 50,0 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm 10 min để hòa tan và thêm dung dịch đệm vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi: Số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 1500, hệ số đối xứng của pic isoniazid không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic isoniazid trong các 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 isoniazid, $C_6H_7N_3O$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_6H_7N_3O$ trong isoniazid chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc chống lao.

Hàm lượng thường dùng

Ethambutol 400 mg và isoniazid 150 mg.

ETHANOL

Ethanolum

Alcol tuyệt đối, alcol khan

$CH_3 - CH_2 - OH$

C_2H_6O P.t.l: 46,07

Ethanol phải chứa ít nhất 99,5 % (tt/tt) hoặc 99,2 % (kl/kl) C_2H_5OH ở 20 °C, tính từ tỷ trọng tương đối bằng cách tra bảng độ cồn (Phụ lục 19).

Tính chất

Chất lỏng không màu, trong, dễ bay hơi, sôi ở 78 °C, có mùi thơm đặc trưng của rượu, dễ cháy, cháy với ngọn lửa màu xanh da trời, không có khói, hút ẩm. Hòa trộn với nước, cloroform và với ether.

Định tính, Độ trong và màu sắc của dung dịch, Giới hạn acid - kiềm, Độ hấp thụ ánh sáng, Tạp chất bay hơi, Cắn còn lại sau khi bay hơi

Phải đáp ứng các yêu cầu và phương pháp thử như đã qui định trong chuyên luận Ethanol 96%.

Tỷ trọng tương đối

Từ 0,790 đến 0,793 (Phụ lục 6.5).

Bảo quản

Tránh ẩm, ở nhiệt độ từ 8 °C đến 15 °C, dễ cháy.

CÁC ETHANOL LOÃNG
Dilutum ethanolum

Các ethanol loãng dược dụng có chứa 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 45 %, 25 % và 20 % (tt/tt) C_2H_5OH. Các ethanol loãng này được điều chế theo mô tả dưới đây, điều chỉnh thể tích cuối cùng được thực hiện ở nhiệt độ như nhau (20 °C) cũng giống như ở nhiệt độ được đo đối với ethanol 96 %.
Chú ý: Khi trộn ethanol với nước, có kèm theo sự giảm thể tích và tăng nhiệt độ.

Độ trong và màu sắc của dung dịch, Giới hạn acid – kiềm, Tạp chất bay hơi, Cắn còn lại sau khi bay hơi
Phải đáp ứng yêu cầu và phương pháp thử như đã quy định trong chuyên luận Ethanol 96%.

Ethanol 90 %
Alcol 90 %.
Pha loãng 934 ml ethanol 96 % thành 1000 ml bằng *nước*.
Hàm lượng ethanol từ 89,6 % đến 90,5 % (tt/tt).
Tỷ trọng biểu kiến (Phụ lục 6.5): Từ 826,4 kg·m^{-3} đến 829,4 kg·m^{-3}.

Ethanol 80 %
Alcol 80 %.
Pha loãng 831 ml ethanol 96 % thành 1000 ml bằng *nước*.
Hàm lượng ethanol từ 79,5 % đến 80,3 % (tt/tt).
Tỷ trọng biểu kiến (Phụ lục 6.5): Từ 857,4 kg·m^{-3} đến 859,6 kg·m^{-3}.

Ethanol 70 %
Alcol 70 %.
Pha loãng 727 ml ethanol 96 % thành 1000 ml bằng *nước*.
Hàm lượng ethanol từ 69,5 % đến 70,4 % (tt/tt).
Tỷ trọng biểu kiến (Phụ lục 6.5): Từ 883,5 kg·m^{-3} đến 885,8 kg·m^{-3}.

Ethanol 60 %
Alcol 60 %.
Pha loãng 623 ml ethanol 96 % thành 1000 ml bằng *nước*.
Hàm lượng ethanol từ 59,7 % đến 60,2 % (tt/tt).
Tỷ trọng biểu kiến (Phụ lục 6.5): Từ 907,6 kg·m^{-3} đến 908,7 kg·m^{-3}.

Ethanol 50 %
Alcol 50 %.
Pha loãng 519 ml ethanol 96 % thành 1000 ml bằng *nước*.
Hàm lượng ethanol từ 49,6 % đến 50,2 % (tt/tt).
Tỷ trọng biểu kiến (Phụ lục 6.5): Từ 928,6 kg·m^{-3} đến 929,8 kg·m^{-3}.

Ethanol 45 %
Alcol 45 %.
Pha loãng 468 ml ethanol 96 % thành 1000 ml bằng *nước*.
Hàm lượng ethanol từ 44,7 % đến 45,3 % (tt/tt).
Tỷ trọng biểu kiến (Phụ lục 6.5): Từ 938,0 kg·m^{-3} đến 939,0 kg·m^{-3}.

Ethanol 25 %
Alcol 25 %.
Pha loãng 259 ml ethanol 96 % thành 1000 ml bằng *nước*.
Hàm lượng ethanol từ 24,6 % đến 25,4 % (tt/tt).
Tỷ trọng biểu kiến (Phụ lục 6.5): Từ 966,6 kg·m^{-3} đến 967,5 kg·m^{-3}.

Ethanol 20 %
Alcol 20 %.
Pha loãng 207 ml ethanol 96 % thành 1000 ml bằng *nước*.
Hàm lượng ethanol từ 19,5 % đến 20,5 % (tt/tt).
Tỷ trọng biểu kiến (Phụ lục 6.5): Từ 972,0 kg·m^{-3} đến 973,1 kg·m^{-3}.

ETHANOL 96 %
Ethanolum 96 %

$$CH_3 - CH_2 - OH$$

C_2H_6O P.t.l: 46,07

Ethanol 96 % là hỗn hợp ethanol và nước, chứa từ 92,6 % (kl/kl) đến 95,2 % (kl/kl) hoặc từ 95,1 % (tt/tt) đến 96,9 % (tt/tt) C_2H_5OH ở 20 °C, tính từ tỷ trọng tương đối bằng cách tra bảng đo độ cồn (Phụ lục 19).

Tính chất
Chất lỏng không màu, trong suốt, dễ bay hơi, có mùi đặc trưng, dễ cháy, khi cháy không có khói và ngọn lửa có màu xanh. Hòa lẫn với nước, cloroform, ether và glycerin.

Định tính
A. Đun nóng 1 ml chế phẩm với 1 ml *acid acetic băng (TT)* và thêm vài giọt *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)*, sẽ có mùi ethyl acetat.
B. Thêm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* vào 5 ml dung dịch chế phẩm 10 % (tt/tt) trong *nước*, sau đó thêm từ từ 2 ml dung dịch trong *nước* có chứa 2 % *iod (TT)* và 4 % *kali iodid (TT)*. Sẽ có mùi iodoform bay lên và có tủa màu vàng xuất hiện.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Chế phẩm phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2) khi so sánh với *nước*.
Pha loãng 1,0 ml chế phẩm thành 20 ml bằng *nước*, để yên 5 min dung dịch thu được vẫn phải trong khi so sánh với *nước* (Phụ lục 9.2).

Giới hạn acid - kiềm
Thêm 20 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* vào 20 ml chế phẩm. Dung dịch phải không màu. Thêm 1,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* dung dịch phải có màu hồng.

Tỷ trọng tương đối
Từ 0,805 đến 0,812 (Phụ lục 6.5).

Độ hấp thụ ánh sáng

Lấy *nước* làm mẫu trắng, ghi phổ hấp thụ tử ngoại của chế phẩm từ 235 nm đến 340 nm, sử dụng cốc đo dày 5 cm. Chế phẩm phải có độ hấp thụ tại 240 nm lớn nhất là 0,40; độ hấp thụ trong khoảng 250 nm đến 260 nm lớn nhất là 0,30; độ hấp thụ trong khoảng 270 nm đến 340 nm lớn nhất là 0,10 và đường cong hấp thụ phải trơn (không bị nhiễu) (Phụ lục 4.1).

Tạp chất bay hơi

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử (1): Chế phẩm cần thử.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 150 µl *4-methylpentan-2-ol (TT)* vào 500,0 ml chế phẩm.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 100 µl *methanol khan (TT)* thành 50,0 ml bằng chế phẩm. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng chế phẩm.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 50 µl *methanol khan (TT)* và 50 µl *acetaldehyd (TT)* thành 50 ml bằng chế phẩm. Pha loãng 100 µl dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng chế phẩm.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 150 µl *acetal (1,1-diethoxyethan)* thành 50,0 ml bằng chế phẩm. Pha loãng 100 µl dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng chế phẩm.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 100 µl *benzen (TT)* thành 100,0 ml bằng chế phẩm. Pha loãng 100 µl dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng chế phẩm.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy, kích thước (30 m × 0,32 mm) được phủ *poly[(cyanopropyl)(phenyl)] [dimethyl]siloxan* (độ dày lớp bao 1,8 µm).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí (TT)* với tốc độ 35 cm/s.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 20.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 12	40
	12 - 32	40 → 240
	32 - 42	240
Buồng tiêm		200
Detector		280

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic thứ nhất (acetaldehyd) và pic thứ hai (methanol) ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Diện tích của pic methanol trong sắc ký đồ của dung dịch thử (1): Không được quá 0,5 lần diện tích pic tương ứng trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (200 phần triệu, tt/tt).

Acetaldehyd + acetal: Không được quá 10 phần triệu (tt/tt), tính theo acetaldehyd.

Tính tổng hàm lượng phần triệu (tt/tt) của acetaldehyd và acetal theo công thức sau:

$$\frac{10 \times A_E}{A_T - A_E} + \frac{30 \times C_E}{C_T - C_E}$$

Trong đó:

A_E là diện tích pic acetaldehyd trong sắc ký đồ của dung dịch thử (1);

A_T là diện tích pic acetaldehyd trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2);

C_E là diện tích pic acetal trong sắc ký đồ của dung dịch thử (1);

C_T là diện tích pic acetal trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Benzen: Không được quá 2 phần triệu (tt/tt).

Tính hàm lượng phần triệu (tt/tt) benzen theo công thức sau:

$$\frac{2B_E}{B_T - B_E}$$

Trong đó:

B_E là diện tích pic benzen trong sắc ký đồ của dung dịch thử (1);

B_T là diện tích pic benzen trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).

Nếu cần, có thể xác định benzen bằng một hệ thống sắc ký thích hợp khác (pha tĩnh với độ phân cực khác).

Tổng diện tích pic của các tạp chất khác trong sắc ký đồ của dung dịch thử (2): không được lớn hơn diện tích pic của 4-methylpentan-2-ol trong sắc ký đồ của dung dịch thử (2) (300 phần triệu). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,03 lần diện tích pic của 4-methylpentan-2-ol trong sắc ký đồ của dung dịch thử (2) (9 phần triệu).

Cắn còn lại sau khi bay hơi

Không được quá 25 phần triệu (kl/tt).

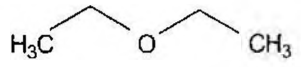
Lấy 100 ml chế phẩm làm bay hơi trên cách thủy đến khô, sấy cắn ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Cắn còn lại không được quá 2,5 mg.

Bảo quản

Tránh ẩm, ở nhiệt độ từ 8 °C đến 15 °C, dễ cháy.

ETHER MÊ

Aether anaesthesicus



$C_4H_{10}O$ P.t.l: 74,1

Ether mê là diethyl ether có chứa một lượng thích hợp chất chống oxy hóa không bay hơi phù hợp.

Tính chất
Chất lỏng trong suốt, không màu, rất linh động, có mùi đặc biệt. Dễ cháy, dễ bay hơi. Hơi ether hòa lẫn ở một tỷ lệ nhất định với không khí, oxy hoặc nitrogen oxyd cho hỗn hợp nổ. Tan trong 15 phần nước, tan theo bất kỳ tỷ lệ nào trong ethanol, benzen, cloroform, ether dầu hỏa, các dầu béo và các tinh dầu.

Định tính
A. Chế phẩm phải đạt yêu cầu phép thử Tỷ trọng.
B. Chế phẩm phải đạt yêu cầu phép thử Khoảng chưng cất.

Tỷ trọng
0,714 đến 0,716 (Phụ lục 6.5).

Khoảng chưng cất
Không thực hiện nếu chế phẩm không đáp ứng phép thử peroxyd. Chế phẩm phải được cất hoàn toàn trong khoảng 34 °C đến 35 °C (Phụ lục 6.8). Sử dụng thiết bị làm nóng thích hợp, tránh làm nóng trực tiếp phần bình cất phía trên mực chất lỏng.
Ether mê phải tuân theo các yêu cầu và phương pháp thử tinh khiết như "Ether thường", ngoài ra còn phải đáp ứng các yêu cầu sau:

Peroxyd
Cho 8,0 ml *dung dịch kali iodid - hồ tinh bột (TT)* vào ống nghiệm có nút mài có dung tích khoảng 12 ml, đường kính 1,5 cm. Làm đầy bằng chế phẩm và lắc mạnh, để yên ở chỗ tối 30 min, không được xuất hiện màu.

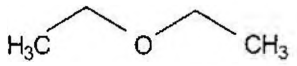
Aceton và aldehyd
Lắc 10,0 ml chế phẩm với 1 ml *dung dịch kali tetraiodomercurat kiềm (TT)* trong ống nghiệm có nút mài trong 10 s và để yên 5 min trong bóng tối. Chỉ được xuất hiện đục nhẹ ở lớp chất lỏng phía dưới.
Nếu không đạt được yêu cầu trên, lấy 40,0 ml chế phẩm đem cất đến còn lại khoảng 5 ml, dịch cất được hứng vào bình làm lạnh trong nước đá. Thử lại với 10,0 ml dịch cất (quá trình cất lại chỉ áp dụng khi chế phẩm đạt yêu cầu về peroxyd).

Bảo quản
Trong lọ kín, tránh ánh sáng và để ở chỗ mát (nhiệt độ từ 8 °C đến 15 °C), rất dễ cháy.
Ghi chú: Không được dùng gây mê nếu lọ đã mở quá 24 h. Sau thời hạn 6 tháng bảo quản phải kiểm tra chất lượng của chế phẩm.

Nhãn
Cần phải ghi loại, nồng độ bất kỳ chất chống oxy hóa không bay hơi được thêm vào; đường thích hợp cho việc sử dụng để gây mê.

Loại thuốc
Gây mê.

ETHER THƯỜNG
Aether medicinalis



$C_4H_{10}O$ P.t.l: 74,1

Ether thường là diethyl ether chứa từ 96,0 % đến 98,0 % $C_4H_{10}O$, có chứa một ít ethanol và nước.

Tính chất
Chất lỏng trong suốt, không màu, rất linh động, có mùi đặc biệt. Dễ cháy, dễ bay hơi. Hơi ether hòa lẫn ở một tỷ lệ nhất định với không khí, oxy hoặc nitrogen oxyd cho hỗn hợp nổ. Tan trong 15 phần nước, tan theo bất kỳ tỷ lệ nào trong ethanol, benzen, cloroform, ether dầu hỏa, các dầu béo và các tinh dầu.

Định tính
A. Chế phẩm phải đạt yêu cầu phép thử Tỷ trọng.
B. Chế phẩm phải đạt yêu cầu phép thử Khoảng chưng cất.

Tỷ trọng
0,714 đến 0,718 (Phụ lục 6.5).

Khoảng chưng cất
Không thực hiện nếu chế phẩm không đáp ứng phép thử peroxyd. Chế phẩm phải được cất hoàn toàn trong khoảng 34 °C đến 36 °C (Phụ lục 6.8). Sử dụng thiết bị làm nóng thích hợp, tránh làm nóng trực tiếp phần bình cất phía trên mực chất lỏng.

Giới hạn acid
Lấy 20,0 ml *ethanol 96 % (TT)*, thêm 0,25 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)* và nhỏ *dung dịch natri hydroxyd 0,02 M (CĐ)* cho tới khi xuất hiện màu xanh bền vững trong 30 s. Thêm 25,0 ml chế phẩm, trộn đều và nhỏ thêm *dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ)* cho tới khi màu xanh xuất hiện trở lại bền vững trong 30 s. Thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ)* đã dùng không được lớn hơn 0,4 ml.

Peroxyd
Cho 8,0 ml *dung dịch kali iodid 10 % (TT)* vào ống nghiệm có nút mài, dung tích khoảng 12 ml, đường kính 1,5 cm. Làm đầy bằng chế phẩm và lắc mạnh, để yên ở chỗ tối 30 min. Bất kỳ màu vàng nào xuất hiện không được đậm hơn màu của dung dịch gồm 0,5 ml *dung dịch iod 0,0005 M (CĐ)* được pha loãng với 8,0 ml *dung dịch kali iodid 10 % (TT)*.

Aldehyd
Lắc 10,0 ml chế phẩm với 1 ml *dung dịch kali tetraiodomercurat kiềm (TT)* trong ống nghiệm có nút mài trong 10 s và để yên 5 min trong bóng tối. Lớp chất lỏng phía dưới đục và có màu vàng hoặc nâu đỏ, không được có màu xám hoặc đen.

Mùi lạ
Nhỏ dần dần 10,0 ml chế phẩm lên mảnh giấy lọc sạch, không mùi, có diện tích khoảng 25 cm^2, để bay hơi ngoài không khí. Sau khi ether đã bay hơi, giấy lọc không có mùi lạ.

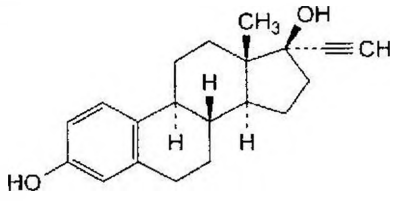
Nước
Không được quá 0,2 % (kl/tt) (Phụ lục 10.3).
Dùng 20 ml chế phẩm.

Cắn sau khi bay hơi
Không tiến hành phép thử này nếu như chế phẩm không đạt yêu cầu về peroxyd. Lấy chính xác 50 ml chế phẩm cho vào cốc thủy tinh đã cân bì. Làm bay hơi trên cách thủy. Cắn còn lại sau khi đã sấy ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi, không được quá 1,0 mg.

Bảo quản
Trong lọ kín, tránh ánh sáng, để ở nhiệt độ không quá 15 °C và rất dễ cháy.

Loại thuốc
Làm dung môi.

ETHINYLESTRADIOL
Ethinylestradiolum



$C_{20}H_{24}O_2$ P.t.l: 296,4

Ethinylestradiol là 19-nor-17α-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_{20}H_{24}O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc màu trắng hơi vàng. Đa hình. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, tan trong dung dịch kiềm loãng.

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 ethinylestradiol chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì hòa tan chế phẩm và chuẩn trong *methanol (TT)*, bốc hơi đến khô và xác định lại phổ hồng ngoại của các cắn thu được.
B. Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Ethanol 96 % - toluen (1 : 9).
Hỗn hợp dung môi: Methanol - methylen clorid (1 : 9).
Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25 ml bằng cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg ethinylestradiol chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25 ml bằng cùng dung môi.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng. Để bản mỏng trong không khí đến khi bay hơi hết dung môi, sau đó sấy ở 110 °C trong 10 min. Phun lên bản mỏng đang nóng *dung dịch acid sulfuric 20 % trong ethanol 96 %*, tiếp tục sấy ở 110 °C trong 10 min. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 365 nm.
Trên sắc ký đồ thu được, dung dịch thử phải cho 1 vết chính có vị trí, màu sắc, huỳnh quang và kích thước giống như 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: Acetonitril (TT_1) - nước (30 : 70).
Pha động B: Nước - acetonitril (TT_1) (25 : 75).
Hỗn hợp dung môi: Nước - acetonitril (TT_1) (40 : 60).
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 30 ml *acetonitril (TT_1)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử 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 (2): Hòa tan 2 mg estron chuẩn (tạp chất C) trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Dùng 1,0 ml dung dịch thu được để hòa tan ethinylestradiol chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất B, F, H, I và K) có trong một lọ chuẩn.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50,0 mg ethinylestradiol chuẩn trong 30 ml *acetonitril (TT_1)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *nước*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped butylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 30 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 - 35	100	0
35 - 65	100 → 0	0 → 100

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (2).
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo ethinylestradiol chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B, C, F, H, I và K.

Thời gian lưu tương đối so với ethinylestradiol (thời gian lưu khoảng 35 min): Tạp chất F khoảng 0,2; tạp chất H khoảng 0,5; tạp chất I khoảng 0,8; tạp chất B khoảng 0,88; tạp chất C khoảng 0,92; tạp chất G khoảng 1,3.
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 I với pic của tạp chất B ít nhất là 1,2.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B với 0,7; tạp chất I với 0,4.
Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Tạp chất H, I, K: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).
Tạp chất C, F: 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 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 8 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,8 %).
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: 19-Norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol (17β-ethinylestradiol).
Tạp chất B: 19-Nor-17α-pregna-1,3,5(10),9(11)-tetraen-20-yn-3,17-diol.
Tạp chất C: 3-Hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-on (estron).
Tạp chất D: Estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol (estradiol).
Tạp chất E: 19-Nor-17α-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,6α,17-triol (6α-hydroxy-ethinylestradiol).
Tạp chất F: 19-Nor-17α-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,6β,17-triol (6β-hydroxy-ethinylestradiol).
Tạp chất G: 3,17-Dihydroxy-19-nor-17α-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-6-on (6-oxo-ethinylestradiol).
Tạp chất H: 3,17-Dihydroxy-19-nor-17α-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-16-on (16-oxo-ethinylestradiol).
Tạp chất I: 19-Nor-17α-pregna-1,3,5(10),6-tetraen-20-yn-3,17-diol.
Tạp chất J: 1-Methyl-19-nor-17α-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol (1-methyl-ethinylestradiol).
Tạp chất K: 4-Methyl-19-nor-17α-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol (4-methyl-ethinylestradiol).
Tạp chất L: Estra-1,3,5(10)-trien-3,17α-diol (17α-estradiol).
Tạp chất M: 2-Methyl-19-nor-17α-pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol (2-methyl-ethinylestradiol).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 105 °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, dung dịch đối chiếu (3). Tính hàm lượng của $C_{20}H_{24}O_2$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của $C_{20}H_{24}O_2$ trong ethinylestradiol chuẩn.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Estrogen.

Chế phẩm
Viên nén. Viên hỗn hợp ethinylestradiol và levonorgestrel.

VIÊN NÉN ETHINYLESTRADIOL
Tabellae Ethinylestradioli

Là viên nén hoặc viên bao chứa ethinylestradiol.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu chung trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ethinylestradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, 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 G.
Dung môi khai triển: Toluen - ethanol 96 % (90 : 10).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên (đã loại bỏ lớp bao nếu cần) tương ứng với 0,25 mg ethinylestradiol 4 lần, mỗi lần với 20 ml *aceton (TT)*. Lọc từng dịch chiết, tập trung dịch lọc và bốc hơi trên cách thủy đến khô dưới luồng khí nitrogen. Hòa tan cắn trong 0,25 ml *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch ethinylestradiol chuẩn 0,1 % trong *aceton (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai trong bình bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Để bản mỏng khô trong không khí. Phun *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)* và sấy ở 110 °C trong 10 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm và dưới ánh sáng ban ngày. Với cả hai cách quan sát, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương đương về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
B. Nghiền một lượng bột viên tương đương với 0,1 mg ethinylestradiol với 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và 5 ml *nước*. Để yên 5 min, lọc, acid hóa dịch lọc với 0,15 ml *acid sulfuric (TT)*, thêm 3 ml *ether (TT)*, lắc và để yên cho tách lớp. Bốc hơi lớp ether đến khô và tiếp tục đun nóng cắn trên cách thủy trong 5 min với 0,2 ml *acid acetic băng (TT)* và 2 ml *acid phosphoric (TT)*. Dung dịch có màu hồng với huỳnh quang màu cam đậm.

C. Trong mục Độ đồng đều hàm lượng, pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử có thời gian lưu tương tự với thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Nước - acetonitril (40 : 60).
Dung dịch thử:
Đối với viên nén có hàm lượng lớn hơn 50 µg: Chuyển 1 viên nén vào bình nón thích hợp có nút mài. Thêm 10,0 ml pha động, để yên cho rã hoàn toàn, siêu âm 10 min. Ly tâm và dùng lớp dịch trong ở trên.
Đối với viên nén có hàm lượng bằng hoặc nhỏ hơn 50 µg: Chuyển 1 viên nén vào bình nón thích hợp có nút mài. Thêm 5,0 ml pha động, để yên cho rã hoàn toàn, siêu âm 10 min. Ly tâm và dùng lớp dịch trong ở trên.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan ethinylestradiol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với dung dịch thử.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 100 µl hoặc 200 µl.
Cách tiến hành: Tiêm lần lượt các dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Ghi lại sắc ký đồ.
Từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{20}H_{24}O_2$ trong ethinylestradiol chuẩn, tính hàm lượng ethinylestradiol, $C_{20}H_{24}O_2$, trong mỗi viên.

Định lượng
Hàm lượng ethinylestradiol được tính bằng cách lấy trung bình 10 kết quả thu được ở mục Độ đồng đều hàm lượng.

Bảo quản
Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Estrogen.

Hàm lượng thường dùng
10 µg; 50 µg; 1 mg.

ETHYLCELULOSE
Ethylcellulosum

Ethylcelulose là celulose được *O*-ethyl hóa một phần, phải chứa từ 44,0 % đến 51,0 % nhóm ethoxy ($-OC_2H_5$), tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột cốm hay bột màu trắng hoặc trắng ngà, không mùi hoặc gần như không mùi. Tan trong methylen clorid và trong hỗn hợp gồm 20 g ethanol 96 % và 80 g toluen, khó tan trong ethyl acetat và methanol, thực tế không tan trong nước, glycerin 85 % và propylen glycol. Các dung dịch có thể đục nhẹ.

Định tính
A. Chế phẩm phải cho phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của ethylcelulose.
B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu giới hạn hàm lượng.

Giới hạn acid - kiềm
Thêm 25 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* vào 0,5 g chế phẩm và lắc 15 min. Lọc qua phễu lọc thủy tinh xốp cỡ 40. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* và 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*, dung dịch phải có màu hồng. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* và 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*, dung dịch phải có màu đỏ.

Độ nhớt
80,0 % đến 120,0 % giá trị ghi trên nhãn đối với chế phẩm có độ nhớt ghi trên nhãn lớn hơn 6 mPa·s và 75,0 % đến 140,0 % giá trị ghi trên nhãn đối với chế phẩm có độ nhớt ghi trên nhãn không lớn hơn 6 mPa·s.
Lắc một lượng tương đương với 5,00 g chế phẩm đã làm khô với 95 g hỗn hợp gồm 20 g *ethanol 96 % (TT)* và 80 g *toluen (TT)* đến khi chế phẩm tan hoàn toàn. Xác định độ nhớt ở 25 °C bằng nhớt kế mao quản (Phụ lục 6.3).

Acetaldehyd
Không được quá 100 phần triệu.
Cân 3,0 g chế phẩm vào bình nón nút mài dung tích 250 ml, thêm 10 ml *nước* và lắc cơ học 1 h. Để yên 24 h, lọc và pha loãng dịch lọc thành 100,0 ml bằng *nước* (dung dịch A). Lấy 5,0 ml dung dịch A vào bình định mức 25 ml, thêm 5 ml *dung dịch methylbenzothiazolon hydrazon hydroclorid 0,05 %* và đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 5 min. Thêm 2 ml *thuốc thử sắt (III) clorid - acid sulfamic (TT)* và tiếp tục đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 5 min. Để nguội và thêm *nước* đến vạch. Dung dịch không được có màu đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị cùng thời gian và tương tự như dung dịch thử bằng cách thay 5,0 ml dung dịch A bằng 5,0 ml dung dịch thu được khi pha loãng 3,0 ml *dung dịch acetaldehyd mẫu 100 phần triệu C_2H_4O trong nước (TT)* thành 100,0 ml bằng *nước*.

Clorid
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.5).
Phân tán 0,250 g chế phẩm trong 50 ml *nước*, đun đến sôi và để nguội, thỉnh thoảng lắc. Lọc và bỏ 10 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10 ml dịch lọc thành 15 ml bằng *nước* để thử.

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 chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 105 °C, 2 h).

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

Định lượng
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Lưu ý: Acid hydriodic và các sản phẩm tạo thành do phản ứng của nó với chế phẩm rất độc hại. Thực hiện tất cả các bước chuẩn bị dung dịch thử và chuẩn trong tủ hút.
Dung dịch chuẩn nội: Pha loãng 120 µl *toluen (TT)* thành 10 ml bằng *o-xylen (TT)*.
Dung dịch thử: Chuyển 50,0 mg chế phẩm, 50,0 mg *acid adipic (TT)* và 2,0 ml dung dịch chuẩn nội vào lọ phản ứng thành dày, dung tích 5 ml có nắp đậy kiểu septum chịu áp suất. Thêm cẩn thận 2,0 ml *acid hydriodic (TT)*, đậy chặt ngay lọ và cân chính xác khối lượng lọ. Lắc lọ phản ứng 30 s, đun nóng ở 125 °C trong 10 min, để nguội 2 min, lắc lại lọ phản ứng 30 s và đun nóng ở 125 °C trong 10 min. Sau khi để nguội 2 min lại lắc lọ và đun nóng lần thứ 3. Để nguội 45 min và cân lại khối lượng lọ. Nếu khối lượng lọ giảm quá 10 mg thì bỏ hỗn hợp và làm lại. Sử dụng lớp trên.
Dung dịch chuẩn: Chuyển 100,0 mg *acid adipic (TT)*, 4,0 ml dung dịch chuẩn nội và 4,0 ml *acid hydriodic (TT)* vào lọ phản ứng thành dày, dung tích 10 ml có nắp đậy kiểu septum chịu áp suất. Đậy chặt ngay lọ và cân chính xác khối lượng lọ. Sau đó tiêm 50 µl *iodoethan (TT)* vào lọ qua septum, cân lại lọ và tính khối lượng của iodoethan đã tiêm vào. Lắc kỹ và để cho tách lớp. Sử dụng lớp trên.
Điều kiện sắc ký:
Cột có chiều dài 5,0 m, đường kính trong 2 mm, được nhồi *diatomit dùng cho sắc ký khí (TT)* (150 µm - 180 µm) tẩm 3 % (kl/kl) *poly(dimethyl) siloxan (TT)*.
Khí mang: *Nitrogen dùng cho sắc ký khí (TT)*.
Tốc độ dòng: 15 ml/min.
Detector: Ion hóa ngọn lửa.
Nhiệt độ: Nhiệt độ cột 80 °C. Nhiệt độ buồng tiêm và nhiệt độ detector 200 °C.
Thể tích tiêm: 1 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch chuẩn. So với toluen, thời gian lưu tương đối của iodoethan khoảng 0,6, của o-xylen khoảng 2,3. Phép thử chỉ có giá trị nếu độ phân giải giữa pic của iodoethan và toluen ít nhất là 2,0.
Tiêm riêng biệt dung dịch thử và dung dịch chuẩn.
Hàm lượng phần trăm của nhóm ethoxy được tính bằng công thức sau:

$$\frac{Q_1 \times m_2 \times 45{,}1 \times 100 \times 100}{2 \times Q_2 \times m_1 \times 156{,}0 \times (100 - d)}$$

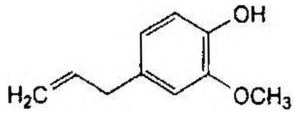
Trong đó:
Q_1 là tỷ số giữa diện tích pic iodoethan và diện tích pic toluen trên sắc ký đồ của dung dịch thử,
Q_2 là tỷ số giữa diện tích pic iodoethan và diện tích pic toluen trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn,
m_1 là lượng cân của mẫu thử (mg),
m_2 là lượng cân của iodoethan chuẩn (mg),
d là phần trăm mất khối lượng do làm khô (%).

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Tá dược.

Nhãn
Trên nhãn quy định độ nhớt tính theo milipascal giây cho dung dịch 5 % (kl/kl).

EUGENOL
Eugenolum



$C_{10}H_{12}O_2$ P.t.l: 164,2

Eugenol là 2-methoxy-4-(prop-2-enyl)phenol.

Tính chất
Chất lỏng trong, không màu hay vàng nhạt, sẫm màu lại khi tiếp xúc với không khí, có mùi thơm của đinh hương. Thực tế không tan trong nước và trong glycerin, dễ tan trong ethanol 70 % (tt/tt), trộn lẫn được với ethanol 96 %, acid acetic băng, ether, methylen clorid và dầu béo.

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 eugenol chuẩn.
B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Chỉ số khúc xạ.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Ethyl acetat - toluen (1 : 9).
Dung dịch thử: Hòa tan 50 µl chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 µl eugenol chuẩn trong *ethanol 96 % (TT)* 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. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Làm khô bản mỏng bằng luồng khí lạnh và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Dung dịch

thử phải cho vết chính có vị trí và kích thước giống với vết chính của dung dịch đối chiếu.
Phun bản mỏng bằng *dung dịch anisaldehyd (TT)*, sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Dung dịch thử phải cho vết chính có vị trí, màu sắc và kích thước giống với vết chính của dung dịch đối chiếu.
D. Hòa tan 0,05 ml chế phẩm trong 2 ml *ethanol 96 % (TT)* và thêm 0,1 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*, màu xanh lục đậm xuất hiện và chuyển sang xanh vàng trong vòng 10 min.

Tỷ trọng tương đối
1,066 đến 1,070 (Phụ lục 6.5).

Chỉ số khúc xạ
1,540 đến 1,542 (Phụ lục 6.1).

Hợp chất dimeric và oligomeric
Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 330 nm không được lớn hơn 0,25.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Dung dịch thử: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *ethanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50 mg *vanilin (TT)* (tạp chất H) trong 1 ml dung dịch thử và pha loãng thành 5 ml bằng *ethanol (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột mao quản bằng silica nung chảy (chiều dài 30 m, đường kính trong 0,25 mm) được tráng một lớp phim *polymethylphenylsiloxan (TT)* dày 0,25 µm.
Khí mang: *khí heli dùng cho sắc ký khí*, lưu lượng 1 ml/min.
Detector ion hóa ngọn lửa.
Tỷ lệ chia dòng: 1 : 40.
Thể tích tiêm: 1 µl.
Chương trình nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 2	80
	2 - 27	80 → 280
	27 - 47	280
Buồng tiêm		250
Detector		280

Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu tương đối so với eugenol của tạp chất H ít nhất là 1,1.
Giới hạn:
Tạp chất bất kỳ: Với mỗi tạp chất không được quá 0,5 %.
Tổng tất cả các tạp chất mà có thời gian lưu tương đối so với eugenol lớn hơn 2,0: Không được quá 1,0 %.
Tổng tất cả các tạp chất không quá 3,0 %.
Bỏ qua những tạp chất có diện tích pic nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: (1*R*,4*E*,9*S*)-4,11,11-trimethyl-8-methylenbicyclo [7.2.0]undec-4-en (β-caryophylen).
Tạp chất B: (1*E*,4*E*,8*E*)-2,6,6,9-tetramethylcycloundeca-1,4,8-trien (α-humulen, α-caryophylen).
Tạp chất C: (1*R*,4*R*,6*R*,10*S*)-4,12,12-trimethyl-9-methylen-5-oxatricyclo[8.2.0.04,6]dodecan (β-caryophylen oxyd).
Tạp chất D: 4-(Prop-2-enyl)phenol.
Tạp chất E: 1,2-Dimethoxy-4-(prop-2-enyl)benzen (eugenol methyl ether).
Tạp chất F: (*cis*) 2-Methoxy-4-[(*Z*)-prop-1-enyl]phenol (*cis*-isoeugenol).
Tạp chất G: (*trans*) 2-Methoxy-4-[(*E*)-prop-1-enyl]phenol (*trans*-isoeugenol).
Tạp chất H: 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (vanilin).
Tạp chất I: 2-Methoxy-4-(prop-2-enyl)phenyl acetat (acetyleugenol).
Tạp chất J: 1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-enon.
Tạp chất K: (*E*)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-enal (*trans*-coniferyl aldehyd).
Tạp chất L: 2-Methoxy-4-[3-methyl-5-(prop-2-enyl)-2,3-dihydro benzofuran-2-yl]phenol (dehydrodi-isoeugenol).
Tạp chất M: 3,3'-Dimethoxy-5,5'-bis(prop-2-enyl)biphenyl-2,2'-diol (dehydrodieugenol).
Tạp chất N, O: 2 hợp chất dimer chưa xác định.
Tạp chất P: Toluen.

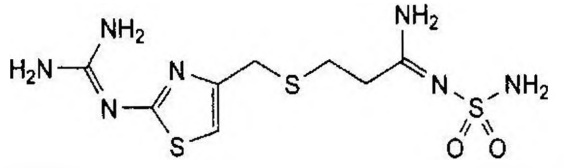
Hydrocarbon
Hòa tan 1 ml chế phẩm trong 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* và thêm 30 ml *nước* trong một ống nghiệm có nút. Quan sát ngay, dung dịch phải có màu vàng (Phụ lục 9.3) và trong (Phụ lục 9.2).

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

Bảo quản
Trong bao bì kín và đóng đầy, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Dùng làm chất gây tê tại chỗ trong nha khoa.

FAMOTIDIN
Famotidinum



$C_8H_{15}N_7O_2S_3$ P.t.l: 337,4

Famotidin là 3-[[[2-[(diaminomethylen)amino]thiazol-4-yl]methyl]sulphanyl]-*N'*-sulphamoylpropanimid amid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_8H_{15}N_7O_2S_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh hay tinh thể trắng hoặc trắng ngà. Đa hình. Rất khó tan trong nước và ethanol tuyệt đối, dễ tan trong acid acetic băng, thực tế không tan trong ethyl acetat, tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng.

Định tính
Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của famotidin chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm và chất chuẩn khác nhau thì lắc riêng rẽ 0,10 g chế phẩm và 0,10 g chất chuẩn trong 5 ml *nước*. Đun tới sôi rồi để nguội, cọ thành ống nghiệm bằng đũa thủy tinh để tạo sự kết tinh. Lọc, rửa các tinh thể thu được bằng 2 ml *nước* đá và sấy ở 80 °C dưới áp suất không quá 0,67 kPa trong 1 h. Ghi lại phổ hồng ngoại của các cặn thu được.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,5 M (TT)*, đun nóng đến 40 °C (nếu cần) 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 VN_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trộn 6 thể tích *methanol (TT)*, 94 thể tích *acetonitril (TT)* và 900 thể tích *dung dịch natri hexansulfonat 0,1882 %* đã được điều chỉnh đến pH 3,5 bằng *acid acetic (TT)*.

Pha động B: *Acetonitril (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 12,5 mg chế phẩm vào pha động A và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

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): Hòa tan 2,5 mg tạp chất D chuẩn của famotidin trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 0,50 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg famotidin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B, C, D, F và G) trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

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)	Tốc độ dòng (ml/min)
0 - 23	100 → 96	0 → 4	1
23 - 27	96	4	1 → 2
27 - 47	96 → 78	4 → 22	2

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo famotidin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3) để định tính các pic tạp chất A, B, C, F và G; sử dụng sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để định tính pic tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với famotidin (thời gian lưu khoảng 21 min): Tạp chất D khoảng 1,1; tạp chất C khoảng 1,2; tạp chất G khoảng 1,4; tạp chất F khoảng 1,5; tạp chất A khoảng 1,6; tạp chất B khoảng 2,0.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Thời gian lưu của famotidin khoảng từ 19 min đến 23 min trên tất cả các sắc ký đồ. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của famotidin với pic của tạp chất D ít nhất là 3,5.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 1,9; tạp chất B là 2,5; tạp chất C là 1,9; tạp chất F là 1,7; tạp chất G là 1,4.

Tạp chất C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu có, không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 8 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,8 %).

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).

Ghi chú:
Tạp chất A: 3-[[[2-[(diaminomethylen)amino]thiazol-4-yl] methyl]sulfanyl]propanimidamid.
Tạp chất B: 3,5-bis[2-[[[2-[(diaminomethylen)amino]thiazol-4-yl]methyl]sulfanyl]ethyl]-4*H*-1,2,4,6-thiatriazin 1,1-dioxid.
Tạp chất C: 3-[[[2-[(diaminomethylen)amino]thiazol-4-yl] methyl]sulfanyl]-*N*-sulfamoylpropanamid.
Tạp chất D: 3-[[[2-[(diaminomethylen)amino]thiazol-4-yl] methyl]sulfanyl]propanamid.
Tạp chất E: 2,2'-[disulfanediylbis(methylenthiazol-4,2-diyl)] diguanidin.
Tạp chất F: Acid 3-[[[2-[(diaminomethylen)amino]thiazol-4-yl] methyl]sulfanyl]propanoic.
Tạp chất G: *N*-cyano-3-[[[2-[(diaminomethylen)amino]thiazol-4-yl]methyl]sulfanyl]propanimidamid.

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 8.
Hỗn hợp dung môi: Dimethylformamid - nước (30 : 70).
Dùng 0,5 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; 80 °C; áp suất không quá 0,67 kPa; 5 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 0,120 g chế phẩm trong 60 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 16,87 mg $C_8H_{15}N_7O_2S_3$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng histamin H_2.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN FAMOTIDIN
Tabellae Famotidini

Là viên nén chứa famotidin. Viên có thể được bao đường hoặc 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 famotidin, $C_8H_{15}N_7O_2S_3$, 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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: Ethyl acetat - methanol - toluen - amoniac (40 : 25 : 20 : 2)
Dung dịch thử: Lắc siêu âm một lượng bột viên tương ứng với khoảng 40 mg famotidin với 4 ml *acid acetic băng (TT)*, pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi, ly tâm hỗn hợp thu được. Dùng dung dịch trong phía trên.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch famotidin chuẩn 0,4 % trong *acid acetic băng (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Để khô vết chấm ngoài không khí, triển khai sắc ký (trong bình đã được bão hòa dung môi khoảng 1 h trước khi triển khai) đến khi dung môi đi được khoảng 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 với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về hình dạng và giá trị R_f.
B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng thời gian lưu với pic famotidin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, dung môi pha mẫu, dung dịch thử, dung dịch phân giải và các điều kiện sắc ký: Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100 ml với dung môi pha mẫu.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mục Định lượng.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với famotidin sulfoxid không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %); diện tích của từng pic tương ứng với tạp chất F và tạp chất C không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %); diện tích của pic tương ứng với tạp chất D chia cho 1,3 (hệ số đáp ứng của tạp chất D) không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Tổng hàm lượng các tạp chất không được vượt quá 1,5 %.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm phosphat 0,1 M pH 4,5 [chuẩn bị bằng cách hòa tan 13,6 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong *nước*, điều chỉnh pH của dung dịch bằng *acid phosphoric (TT)* hoặc *dung dịch kali hydroxyd 1 M (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml].
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min (60 min với viên bao đường).

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, pha loãng (nếu cần) dịch lọc tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 265 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tiến hành đo song song với dung dịch famotidin chuẩn pha trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương. Tính lượng famotidin đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_8H_{15}N_7O_2S_3$ trong famotidin chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng famotidin, $C_8H_{15}N_7O_2S_3$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min (hoặc 60 min đối với viên bao đường).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 13,6 g *natri acetat (TT)* trong 750 ml *nước*. Thêm 1 ml *triethylamin (TT)*, điều chỉnh pH đến 6,0 bằng *acid acetic băng (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (7 : 93).

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 750 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 6,0 bằng *dung dịch kali hydroxyd 1 M (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch phân giải: Chuyển 10 mg famotidin chuẩn vào bình định mức 50 ml. Thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (TT)* và đun nóng ở 80 °C trong 30 min, để nguội đến nhiệt độ phòng. Thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (TT)* và đun nóng ở 80 °C trong 30 min, để nguội đến nhiệt độ phòng và trung hòa bằng 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (TT)*. Thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều. Chuyển 10 ml dung dịch thu được vào một bình định mức dung tích 50 ml có sẵn 5 mg famotidin chuẩn hòa tan trong 8 ml *methanol (TT)*, thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều. Pha loãng 25 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng dung môi pha mẫu (dung dịch bền trong khoảng 1 tháng). Trộn 1 ml đến 1,5 ml dung dịch thu được với 1 giọt *dung dịch hydrogen peroxyd 10 tt (TT)* trong một dụng cụ thích hợp (dung dịch pha trong ngày).

Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 80 mg famotidin vào bình định mức 200 ml, thêm 40 ml dung môi pha mẫu, lắc đều, thêm 40 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm 5 min và tiếp tục lắc bằng máy lắc trong 1 h. Thêm dung môi pha mẫu đến định mức và lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 20,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 10 mg famotidin chuẩn và chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *methanol (TT)* và lắc để hòa tan, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, các pic lần lượt rửa giải theo thứ tự sau: famotidin sulfoxid, tạp chất F, tạp chất C, famotidin, tạp chất D tương ứng với thời gian lưu tương đối là 0,4; 0,7; 0,8; 1,0; 1,2. Độ phân giải giữa pic tạp chất C và famotidin không nhỏ hơn 1,3 và độ phân giải giữa pic famotidin và tạp chất D không nhỏ hơn 1,3. Hệ số phân bố khối lượng tính trên pic famotidin không nhỏ hơn 2,0. Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn phải nhỏ hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng famotidin, $C_8H_{15}N_7O_2S_3$, trong viên dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử, của dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_{15}N_7O_2S_3$ trong famotidin chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

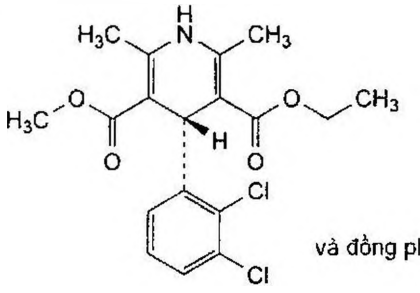
Thuốc kháng histamin H_2.

Hàm lượng thường dùng

40 mg.

FELODIPIN

Felodipinum



và đồng phân đối quang

$C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$ P.t.l: 384,3

Felodipin là ethyl methyl (4*RS*)-4-(2,3-diclorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi vàng.

Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton, trong ethanol khan, trong methanol và trong 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 felodipin chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dưới dạng đĩa nén.

B. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Pha loãng 3 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng *methanol (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 400 nm, phải cho 2 cực đại hấp thụ ở bước sóng 238 nm và 361 nm. Tỷ số độ hấp thụ cực đại ở bước sóng 361 nm so với độ hấp thụ cực đại ở bước sóng 238 nm từ 0,34 đến 0,36.

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

Bản mỏng: *Silica gel* F_{254}.

Dung môi khai triển: *Ethyl acetat - cyclohexan* (40 : 60).

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

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

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 15 cm. Để khô ngoài không khí. Quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, huỳnh quang và kích thước so với vết chính trên sắc 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 ra rõ ràng.

D. Hòa tan 150 mg chế phẩm trong hỗn hợp 25 ml *2-methyl-2-propanol (TT)* và 25 ml *dung dịch acid percloric 1 M (TT)*. Thêm 10 ml *dung dịch ceri sulfat 0,1 M (TT)*, để yên trong 15 min. Thêm 3,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 42 % (TT)* và trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*. Lắc với 25 ml *methylen clorid (TT)*. Lấy lớp dưới, bay hơi đến khô trên cách thủy, dưới luồng khí nitrogen (cắn này cũng được sử dụng cho phép thử Tạp chất liên quan).

Hòa tan khoảng 20 mg cắn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 50 ml với *methanol (TT)*.

Phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở trên, trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 400 nm, phải cho cực đại hấp thụ ở 273 nm.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2).

Độ hấp thụ ánh sáng

Không được quá 0,10 ở bước sóng 440 nm (Phụ lục 4.1).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 3,0 chứa *acid phosphoric (TT)* 0,08 % và *natri dihydrophosphat (TT)* 0,8 % (20 : 40 : 40).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

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

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 50,0 mg cắn thu được trong phép thử định tính D (tạp chất A) và 25,0 mg felodipin chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm đến 15 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Thứ tự rửa giải: Tạp chất B, tạp chất A, felodipin, tạp chất C.

Cách tiến hành:

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

Thời gian lưu của felodipin khoảng 12 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic felodipin ít nhất là 2,5.

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

Tổng tạp chất B và C: Tổng diện tích pic của tạp chất B và C không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

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 tạp: Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất khác trừ tạp chất B và C không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,02 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Ethyl methyl 4-(2,3-diclorophenyl)-2,6-dimethyl pyridin-3,5-dicarboxylat.

Tạp chất B: Dimethyl 4-(2,3-diclorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat.

Tạp chất C: Diethyl 4-(2,3-diclorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 3 h).

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

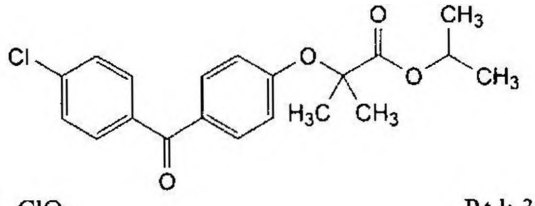
Định lượng
Hòa tan 0,160 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 25 ml *2-methyl-2-propanol (TT)* và 25 ml *dung dịch acid percloric 1 N (TT)*. Thêm 0,05 ml *dung dịch feroin sulfat (TT)* và chuẩn độ từ từ bằng *dung dịch ceri sulfat 0,1 M (CĐ)* cho đến khi mất màu hồng.
1 ml *dung dịch ceri sulfat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 19,21 mg $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chẹn kênh calci.

Chế phẩm
Viên nén.

FENOFIBRAT
Fenofibratum



$C_{20}H_{21}ClO_4$ P.t.l: 360,8

Fenofibrat là 1-methylethyl 2-[4-(4-clorobenzoyl) phenoxy]-2-methylpropanoat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{20}H_{21}ClO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng.
Thực tế không tan trong nước, rất dễ tan trong methylen clorid, khó tan trong ethanol 96 %.

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 fenofibrat chuẩn.
B. Điểm chảy (Phụ lục 6.7): 79 °C đến 82 °C.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu của màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 50 ml *ethanol 96 % (TT)* đã được trung hòa trước với chỉ thị là 0,2 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)*. Dung dịch sẽ chuyển sang màu hồng khi thêm không quá 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (CĐ)*.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký đối với dung dịch thử trong thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của fenofibrat.
Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của các pic trên sắc ký đồ đạt ít nhất 20 % của thang đo.
Thời gian lưu tương đối của tạp chất A khoảng 0,34; tạp chất B khoảng 0,36; tạp chất C khoảng 0,50, tạp chất D khoảng 0,65, tạp chất E khoảng 0,80, tạp chất F khoảng 0,85, và tạp chất G khoảng 1,35.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), hệ số phân giải giữa pic của tạp chất A và tạp chất B ít nhất là 1,5.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử:
Diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với tạp chất A, tạp chất B hoặc tạp chất G không được lớn hơn diện tích pic tương ứng của các tạp chất A, B và G trong dung dịch đối chiếu (2) (0,1 % đối với các tạp chất A, và B; 0,2 % đối với tạp chất G).
Diện tích của bất kỳ pic nào trừ pic chính và các pic tương ứng với tạp chất A, tạp chất B hoặc tạp chất G không được lớn hơn diện tích pic tương ứng với fenofibrat trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).
Tổng diện tích của tất cả các pic, trừ pic chính, không được lớn hơn 5 lần diện tích pic tương ứng với fenofibrat trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần so với diện tích pic của fenofibrat trong sắc ký đồ thu được với dung dịch đối chiếu (2).
Ghi chú:
Tạp chất A: (4-clorophenyl)(4 hydroxyphenyl)methanon.
Tạp chất B: Acid 2-[4-(4-clorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoic (acid fenofibric).
Tạp chất C: (3*RS*)-3-[4-(4-clorobenzoyl)phenoxy]-butan-2-on.
Tạp chất D: Methyl 2-[4-(4-clorobenzoyl)phenoxy]-2-methyl-propanoat.
Tạp chất E: Ethyl 2-[4-(4-clorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoat.
Tạp chất F: (4-clorophenyl)[4-(1-methylethoxy)-phenyl]methanon.
Tạp chất G: 1-methylethyl 2-[[2-[4-(4-clorobenzoyl)-phenoxy]-2-methylpropanoyl]oxy]-2-methylpropanoat.

Các halogen biểu thị bằng clorid
Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.5).
Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 25 ml *nước cất* và làm nóng ở 50 °C trong 10 min. Để nguội và pha loãng thành 50,0 ml với *nước cất*. Lọc.
Thêm 10 ml *nước cất* vào 5 ml dung dịch S và tiến hành thử.

Sulfat
Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.14).
Dùng 15 ml dung dịch S để thử.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm 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 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; chân không; 60 °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: *Nước được acid hóa đến pH 2,5 bằng acid phosphoric - acetonitril* (30 : 70).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg fenofibrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg fenofibrat chuẩn, 5,0 mg tạp chất A chuẩn của fenofibrat, 5,0 mg tạp chất B chuẩn của fenofibrat và 10,0 mg tạp chất G chuẩn của fenofibrat trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Detector: quang phổ tử ngoại ở bước sóng 286 nm.
Thể tích tiêm: 5 µl.
Cách tiến hành: Tiêm dung dịch đối chiếu (2). Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sắc ký sao cho chiều cao của các pic trên sắc ký đồ đạt ít nhất 50 % thang đo. Tiêm dung dịch đối chiếu (1) 6 lần. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của fenofibrat lớn nhất là 1,0 %. Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống tăng lipid máu.

NANG FENOFIBRAT
Capsulae Fenofibratis

Là nang cứng chứa fenofibrat.
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 fenofibrat, $C_{20}H_{21}ClO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % 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 fenofibrat trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động và *Điều kiện sắc ký* chuẩn bị như mô tả ở mục Định lượng.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 40 mg fenofibrat vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm 15 min, để nguội. Thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu với thời gian chạy sắc ký bằng 2 lần thời gian lưu của pic chính.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào, ngoại trừ pic chính, không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %); tổng diện tích của tất cả các pic, ngoại trừ pic chính, không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ 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 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 *natri lauryl sulfat (TT)* 1 % trong *nước*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 60 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 nếu cần với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ fenofibrat khoảng 0,1 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng fenofibrat chuẩn, hòa tan trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ fenofibrat tương đương với nồng độ fenofibrat của dung dịch thử.
Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và các điều kiện sắc ký như ở mục Định lượng.
Tính hàm lượng fenofibrat, $C_{20}H_{21}ClO_4$, hòa tan từ mỗi nang dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{20}H_{21}ClO_4$ của fenofibrat chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng fenofibrat, $C_{20}H_{21}ClO_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Acetonitril - nước được chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric* (70 : 30).

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,1 g fenofibrat vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm 15 min, để nguội và thêm pha động vừa đủ đến định mức. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với pha động.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng fenofibrat chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ fenofibrat khoảng 0,1 mg/ml.

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 286 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic fenofibrat không được lớn hơn 2,0 %. Số đĩa lý thuyết tính trên pic fenofibrat không được nhỏ hơn 3000.

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

Tính hàm lượng fenofibrat, $C_{20}H_{21}ClO_4$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic fenofibrat trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{20}H_{21}ClO_4$ của fenofibrat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

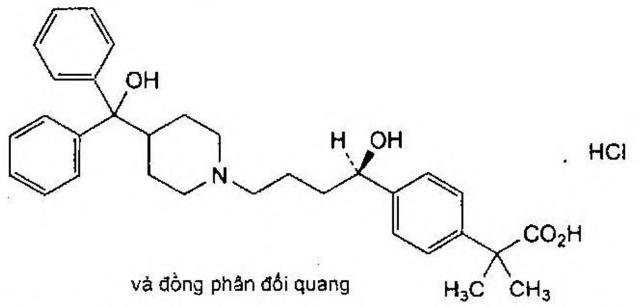
Thuốc chống tăng lipid máu.

Hàm lượng thường dùng

100 mg, 200 mg.

FEXOFENADIN HYDROCLORID

Fexofenadini hydrochloridum



và đồng phân đối quang

$C_{32}H_{39}NO_4.HCl$ P.t.l: 538,1

Fexofenadin hydroclorid là acid 2-[4-[(1*RS*)-1-hydroxyl-4[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butyl] phenyl]-2-metylpropanoic hydroclorid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng, đa hình. Khó tan trong nước, dễ tan trong methanol, rất khó tan trong aceton.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của fexofenadin chuẩn (Phụ lục 4.2). Nếu so sánh phổ có sự khác nhau thì hòa tan mẫu thử và mẫu đối chiếu riêng biệt trong *methanol (TT)*, bốc hơi đến cắn và đo phổ phần cắn.

B. Hòa tan 30 mg mẫu thử trong hỗn hợp đồng thể tích *methanol - nước*, siêu âm nếu cần và pha loãng thành 2 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Dung dịch phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Tạp chất B

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (20 : 80).

Dung dịch đệm: Pha loãng 1,15 ml *acid acetic băng (TT)* bằng 900 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 4,0 ± 0,1 bằng *dung dịch amoniac loãng (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động 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 bằng pha động. Pha loãng 10 lần dịch này với pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan toàn bộ lượng tạp chất B chuẩn của fexofenadin có trong một lọ chuẩn bằng dung dịch thử, pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *silica gel BC dùng cho sắc ký tách đồng phân đối quang.*

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 0,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Thời gian chạy sắc ký gấp 1,2 lần thời gian lưu của fexofenadin.

Tiêm dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của tạp chất B so với fexofenadin (thời gian lưu khoảng 20 min) là 0,7. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic fexofenadin và tạp chất B ít nhất bằng 3,0.

Tiêm lần lượt dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với tạp chất B nhân với 1,3 không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm - triethylamin (350 : 650 : 3)

Dung dịch đệm: Hòa tan 6,64 g *natri dihydrophosphat monohydrat (TT)* và 0,84 g *natri perclorat (TT)* vào *nước*, điều chỉnh pH đến 2,0 ± 0,1 bằng *acid phosphoric (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.

Hỗn hợp dung môi: Hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril (TT)* và dung dịch đệm.
Dung dịch thử (1): Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 25,0 ml hỗn hợp dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 3,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg chất đối chiếu fexofenadin hydroclorid bằng hỗn hợp dung môi và pha loãng tới 25,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 3,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 1,0 mg tạp chất A của fexofenadin và 1,0 mg tạp chất C của fexofenadin trong 20,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 200,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *phenylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Thời gian chạy sắc ký: Với dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (3), thời gian chạy sắc ký bằng 6 lần thời gian lưu của fexofenadin; với dung dịch đối chiếu (2) thời gian chạy sắc ký bằng 2 lần thời gian lưu của fexofenadin.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành chạy sắc ký với dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic fexofenadin và tạp chất A ít nhất bằng 10.
Thời gian lưu tương đối so với fexofenadin (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất A khoảng 1,7; tạp chất D khoảng 2,3 và tạp chất C khoảng 3,2.
Hệ số hiệu chỉnh: Khi tính toán, nhân diện tích pic tạp chất A với 1,4.
Giới hạn:
Tạp chất A, C, D: Diện tích của từng pic, đã hiệu chỉnh nếu cần, tương ứng với tạp chất A, C, D không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).
Tạp chất chưa định danh: Đối với mỗi tạp chất, không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).
Tổng diện tích của các pic tạp chất không không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid 2-[4-[4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butanoyl]phenyl]-2-methylpropanoic.
Tạp chất B: Acid 2-[3-[(1*RS*)-1-hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butyl]phenyl]-2-methylpropanoic.
Tạp chất C: (1*RS*)-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]-1-[4-(1-methylethyl) phenyl]butan-1-ol.
Tạp chất D: methyl 2-[4-[(1*RS*)-1-hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butyl]phenyl]-2-methyl-propanoat.

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp của *nước* và *methanol* (15 : 85) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12,0 ml dung dịch thử theo phương pháp 2. Dùng 5,0 ml *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).
Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong *methanol khan (TT)* và pha loãng thành 5,0 ml. Dùng 1,0 ml của dung dịch này để thử.

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

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, dung dịch đệm, hỗn hợp dung môi, điều kiện sắc ký và chuẩn bị các dung dịch như mô tả trong mục Tạp chất liên quan.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (1) với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của fexofenadin.
Tính hàm lượng fexofenadin hydroclorid, $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl trong fexofenadin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc
Kháng histamin.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN FEXOFENADIN
Tabellae Fexofenadini

Là viên nén chứa fexofenadin 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 fexofenadin hydroclorid, $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg fexofenadin, thêm 80 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,001 M*

(TT), lắc để hòa tan và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thu được trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm có cực đại hấp thụ ở 259 nm ± 1 nm và phải phù hợp với phổ của dung dịch fexofenadin hydroclorid chuẩn có cùng nồng độ pha trong *dung dịch acid hydrocloric 0,001 M (TT)*.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được 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 hydrocloric 0,001 M (TT)*.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch acid, Dung dịch đệm, Dung môi pha mẫu, Pha động, Dung dịch chuẩn gốc và *Điều kiện sắc ký:* Như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc với pha động để được dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ fexofenadin hydroclorid trong dung dịch thử.

Dung dịch thử: Lấy một thể tích thích hợp môi trường sau khi hòa tan và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Nếu cần, pha loãng dịch lọc với pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,06 mg fexofenadin hydroclorid trong 1 ml.

Cách tiến hành:

Tiêm riêng biệt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng fexofenadin hydroclorid, $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl, đã hòa tan trong mỗi viên, dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl của dung dịch chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng fexofenadin hydroclorid, $C_{32}H_{39}NO_4$.HCl, 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 acid, Dung dịch đệm, Dung môi pha mẫu, Pha động, Dung dịch chuẩn gốc và *Điều kiện sắc ký:* Như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch thử: Sử dụng dung dịch thử gốc ở phần Định lượng.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động, lắc đều.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, thời gian lưu tương đối so với fexofenadin của tạp chất A khoảng 1,6; của tạp chất phân hủy decarboxylat hóa khoảng 6,7.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tạp chất A không được có diện tích pic lớn hơn 4 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,4 %).

Tạp chất phân hủy decarboxylat hóa: Diện tích của pic tương ứng với tạp chất phân hủy decarboxylat hóa chia cho 1,1 không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,15 %).

Từng tạp chất khác không được có diện tích lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

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

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch acid: Pha loãng 17 ml *acid acetic băng (TT)* thành 1000 ml với *nước*, lắc đều. Pha loãng 100 ml dung dịch thu được thành 1000 ml với *nước*, lắc đều.

Dung dịch đệm: Pha loãng 15 ml hỗn hợp *acetonitril - triethylamin* (1 : 1) thành 1000 ml với dung dịch acid, điều chỉnh đến pH 5,25 với *acid phosphoric (TT)*.

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - dung dịch acid (75 : 25).

Pha động: Dung dịch đệm - acetonitril (64 : 36), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn gốc: Cân chính xác khoảng 30 mg fexofenadin hydroclorid chuẩn vào bình định mức 100 ml, hòa tan trong dung môi, thêm dung môi vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng 5,0 ml dung dịch chuẩn gốc thành 100,0 ml với pha động, lắc đều.

Dung dịch thử gốc: Lấy 10 viên bất kỳ cho vào bình định mức 200 ml, thêm 40 ml dung dịch acid, lắc cơ học 30 min để viên rã hoàn toàn. Thêm 120 ml *acetonitril (TT)*, tiếp tục lắc siêu âm 60 min, để nguội thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng nếu cần với dung môi pha mẫu để được dung dịch có nồng độ fexofenadin hydroclorid khoảng 1,2 mg/ml.

Dung dịch thử: Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử gốc thành 20,0 ml với dung môi pha mẫu. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *phenylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch chuẩn và ghi lại sắc ký đồ. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính của 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiêm riêng biệt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng fexofenadin hydroclorid, $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$, trong viên, dựa vào diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{32}H_{39}NO_4.HCl$ của dung dịch chuẩn.

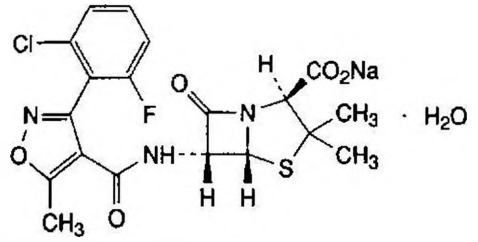
Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng histamin.

Hàm lượng thường dùng
60 mg; 120 mg; 180 mg.

FLUCLOXACILIN NATRI

Flucloxacillinum natricum



$C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S.H_2O$ P.t.l: 493,9

Flucloxacilin natri là natri (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[3-(2-cloro-6-fluorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat monohydrat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm, dễ tan trong nước và methanol, tan 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 flucloxacilin natri chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel H đã được silan hóa.
Dung môi khai triển: Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 % được chỉnh pH đến 5,0 bằng acid acetic băng (30 : 70).
Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 5 ml *nước*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg flucloxacilin natri chuẩn trong 5 ml *nước*.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg cloxacilin natri chuẩn, 25 mg dicloxacilin natri chuẩn và 25 mg flucloxacilin natri chuẩn trong 5 ml *nước*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và đặt bản mỏng vào bình bão hòa hơi iod cho đến khi xuất hiện các 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 3 vết tách rõ ràng.
C. Lấy khoảng 2 mg chế phẩm vào một ống nghiệm dài khoảng 15 cm và đường kính trong khoảng 1,5 cm, làm ẩm bằng 0,05 ml *nước* và thêm 2 ml *dung dịch formaldehyd trong acid sulfuric (TT)*. Trộn các thành phần trong ống bằng cách lắc mạnh; dung dịch xuất hiện màu vàng lục. Để ống nghiệm trong nồi cách thủy khoảng 1 min, dung dịch chuyển sang màu vàng.
D. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 2,50 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). Độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch S đo ở bước sóng 430 nm không được lớn hơn 0,04.

pH
Dung dịch S có pH từ 5,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng
Từ +158° đến +168°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu.
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của pic chính.
Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1), diện tích của bất kỳ pic phụ nào, ngoài pic chính, không được lớn hơn diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1 %); tổng diện tích tất cả các pic phụ, ngoài pic chính, không được lớn hơn 5 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (5 %). Bỏ qua các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu.

N,N-Dimethylanilin
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Acid 2-ethylhexanoic
Không được quá 0,8 % (kl/kl) (Phụ lục 10.17).

Nước
3,0 % đến 4,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,300 g chế phẩm.

Chất gây sốt
Nếu chế phẩm dự định dùng trong sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp loại bỏ chất gây sốt thì chế phẩm phải Thử chất gây sốt (Phụ lục 13.4).
Tiêm 1 ml dung dịch chứa 20 mg chế phẩm trong 1 ml nước cất pha tiêm cho 1 kg trọng lượng thỏ.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp *acetonitril (TT)* và *dung dịch kali dihydrophosphat 0,27 %* (25 : 75), điều chỉnh đến pH 5,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*.
Dung dịch thử (1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 50,0 mg flucloxacilin natri chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 5 mg flucloxacilin natri chuẩn và 5 mg cloxacilin natri chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 5,0 ml dung dịch chuẩn (1) thành 50,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 225 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch chuẩn (2), điều chỉnh độ nhạy của hệ thống để chiều cao của pic chính trên các sắc ký đồ thu được ít nhất bằng 50 % thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic cloxacilin (pic thứ 1) và pic flucloxacilin (pic thứ 2) không được nhỏ hơn 2,5.
Tiêm 6 lần dung dịch chuẩn (1), độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic flucloxacilin không được lớn hơn 1,0 %.
Tiêm luân phiên dung dịch thử (2) và dung dịch chuẩn (1). Tính hàm lượng $C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S$ trong dung dịch thử dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Bảo quản
Trong chai lọ nút kín, ở nhiệt độ dưới 25 °C. Nếu là chế phẩm vô khuẩn thì chai lọ đựng phải được tiệt trùng, gắn kín, chống nhiễm khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm
Thuốc nang, dịch treo uống.

NANG FLUCLOXACILIN
Capsulae Flucloxacillini

Là nang cứng chứa flucloxacilin natri.
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 flucloxacilin, $C_{19}H_{17}ClFN_3O_5S$, từ 92,5 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của flucloxacilin natri.
B. Thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử trong mục Định lượng phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 0,27 % đã được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (25 : 75). Thay đổi tỷ lệ acetonitril nếu cần để đạt điều kiện sắc ký yêu cầu.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 0,1 g flucloxacilin vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml pha động, lắc khoảng 15 min để hòa tan, thêm pha động đến vạch, lắc đều và lọc.
Dung dịch đối chiếu: Hút 1 ml dung dịch thử pha loãng thành 100 ml bằng pha động.
Dung dịch phân giải: Dung dịch flucloxacilin natri chuẩn 0,01 % và cloxacilin natri chuẩn 0,01 % trong pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (5 µm), cột Hypersil 5 ODS là phù hợp.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic cloxacilin và pic flucloxacilin không nhỏ hơn 2,5.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của pic chính (flucloxacilin).
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1 %) và tổng diện tích của tất cả các pic phụ không được lớn hơn 5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5 %). Bỏ qua bất cứ pic nào có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat

0,27 % đã được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (25 : 75). Thay đổi tỷ lệ acetonitril nếu cần để đạt điều kiện sắc ký yêu cầu.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng khoảng 50 mg flucloxacilin cho vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml pha động, lắc khoảng 15 min để hòa tan, thêm pha động đến vạch, lắc đều và lọc. Hút 5,0 ml dịch lọc pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch flucloxacilin natri chuẩn 0,011 % trong pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch flucloxacilin natri chuẩn 0,01 % và cloxacilin natri chuẩn 0,01 % trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic cloxacilin và pic flucloxacilin không nhỏ hơn 2,5.

Tính hàm lượng flucloxacilin, $C_{19}H_{17}ClFN_3O_5S$, trong nang từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{19}H_{17}ClFN_3O_5S$ trong flucloxacilin natri chuẩn.

1 mg flucloxacilin natri tương đương với 0,9538 mg flucloxacilin $C_{19}H_{17}ClFN_3O_5S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, nơi khô mát.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg.

FLUCONAZOL

Fluconazolum



$C_{13}H_{12}F_2N_6O$ P.t.l: 306,3

Fluconazol là 2-(2,4-difluorophenyl-1,3-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm. Đa hình. Dễ tan trong methanol, tan trong aceton, khó tan trong nước.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của fluconazol chuẩn. Nếu phổ của chất chuẩn và chế phẩm đo ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chất chuẩn vào một thể tích nhỏ nhất *methylen clorid (TT)* rồi bốc hơi đến khô trên cách thủy. Ghi lại phổ hồng ngoại của các cắn thu được.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

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

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3; phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril - dung dịch amoni format 0,063 %* (14 : 86).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động, siêu âm nếu cần 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. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg fluconazol chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A) trong pha động, siêu âm nếu cần và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 3,0 mg tạp chất B chuẩn của fluconazol trong pha động, siêu âm nếu cần và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 2,0 mg tạp chất C chuẩn của fluconazol bằng pha động và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được và 1,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (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: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo fluconazol chuẩn dùng để định tính pic và 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 B và sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất C.
Thời gian lưu tương đối so với fluconazol (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 0,8.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của tạp chất C và pic của fluconazol ít nhất là 3,0.
Giới hạn:
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 0,8 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,4 %).
Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %).
Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,1 %).
Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,2 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 không được lớn hơn 1,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,6 %).
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 (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: (2*RS*)-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-(4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)propan-2-ol.
Tạp chất B: 2-[2-fluoro-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]-1,3-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol.
Tạp chất C: 1,1'-(1,3-phenylen)di-1*H*-1,2,4-triazol.
Tạp chất D: 2-(4-fluorophenyl)-1,3-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl) propan-2-ol.
Tạp chất E: 1-[(6*RS*)-4,6-difluoro-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl) cyclohexa- 1,4-dienyl]ethanon.
Tạp chất F: (2*RS*)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,2-diol.
Tạp chất H: (2*RS*)-1-bromo-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol.
Tạp chất G: Acid [3-[[(2*RS*)-2-(2,4-difluorophenyl)oxiran-2-yl] methyl]1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]methansulfonic.
Tạp chất I: 4-amino-1-[(2*RS*)-2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-3(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-4H-1,2,4-triazolium.

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.13)
Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp *nước - methanol* (15 : 85) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 2. 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 0,125 g chế phẩm trong 60 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 15,32 mg $C_{13}H_{12}F_2N_6O$.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Chống nấm.

Chế phẩm
Nang, viên nén.

NANG FLUCONAZOL
Capsulae Fluconazoli

Là viên nang cứng có chứa fluconazol.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu dưới đây:

Hàm lượng fluconazol, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, 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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: Dicloromethan - methanol - amoniac (80 : 20 : 1).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,1 g fluconazol với 10 ml *methanol (TT)*, lọc lấy dịch lọc.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,1 g fluconazol chuẩn trong 10 ml *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô 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 tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và màu sắc.
B. Ghi phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thử trong phần Định lượng (Phụ lục 4.1). Phổ hấp thụ này có hai cực đại hấp thụ ở 261 và 267 nm và một cực tiểu hấp thụ ở 264 nm.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 500 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc (loại bỏ dịch lọc đầu).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng fluconazol chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ tương ứng với nồng độ của dung dịch thử.
Dung dịch vỏ nang: Cho một vỏ nang rỗng vào một cốc của máy thử độ hòa tan và tiến hành như mẫu thử.
Đo độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch vỏ nang và dung dịch đối chiếu ở cực đại 261 nm (Phụ lục 4.1). Dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính lượng fluconazol, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, được hòa tan từ nang. Biết rằng mật độ quang của mẫu thử là hiệu số mật độ quang thu được từ dung dịch thử và dung dịch vỏ nang.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng fluconazol so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

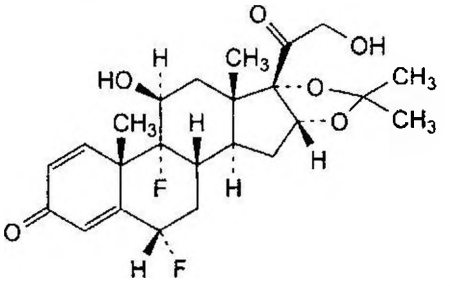
Định lượng
Dung dịch thử: Cân 20 nang thuốc, xác định khối lượng trung bình bột thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 50 mg fluconazol cho vào bình định mức 100 ml, thêm một lượng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, lắc kỹ để hòa tan fluconazol, thêm cùng dung môi đến định mức, lắc kỹ và lọc. Loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 10,0 ml dịch lọc pha loãng với cùng dung môi thành 25,0 ml.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng fluconazol chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ tương ứng khoảng 200 µg/ml.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại 261 nm, mẫu trắng là *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tính hàm lượng fluconazol, $C_{13}H_{12}F_2N_6O$, trong nang dựa vào mật độ quang của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ fluconazol trong dung dịch chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, để nơi khô.

Loại thuốc
Chống nấm.

Hàm lượng thường dùng
50 mg, 100 mg, 150 mg.

FLUOCINOLON ACETONID
Fluocinolonum acetonidum



$C_{24}H_{30}F_2O_6$ P.t.l: 452,5

Fluocinolon acetonid là 6α,9-difluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidenedioxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{24}H_{30}F_2O_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, đa hình. Tan trong aceton và ethanol, thực tế không tan trong nước.

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 fluocinolon acetonid chuẩn.
Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và mẫu chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong *ethanol (TT)*, bốc hơi tới cắn rồi tiến hành ghi lại phổ của cắn mới.
B. Trong phần Tạp chất liên quan, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải có thời gian lưu tương tự thời gian lưu của pic fluocinolon acetonid trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Góc quay cực riêng
Từ +100° đến +104°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Pha động: Trộn đều 450 ml *acetonitril* (TT) và 500 ml *nước*, để cân bằng rồi thêm *nước* vừa đủ 1000 ml, trộn đều lại.
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,5 mg fluocinolon acetonid chuẩn và 2,5 mg triamcinolon acetonid chuẩn trong 45 ml *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *acetonitril (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 238 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của fluocinolon acetonid.
Thời gian lưu của triamcinolon acetonid khoảng 8,5 min, fluocinolon acetonid khoảng 10 min.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic triamcinolon acetonid và pic fluocinolon acetonid không được nhỏ hơn 3,0.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ dung dịch thử:
Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %). Không được có quá 1 pic phụ có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các pic phụ không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,5 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid 6α,9-difluoro-11β-hydroxy-16α,17-(1-methylethylidenedioxy)-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-oic.
Tạp chất B: Acid 6α,9-difluoro-11β-hydroxy-16α,17-(1-methylethylidenedioxy)-3-oxoandrosta-1,4-dien-17β-carboxylic.
Tạp chất D: 6α,9-Difluoro-11β-hydroxy-16α,17-(1-methylethylidenedioxy)-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-al.
Tạp chất C: 6α,9-Difluoro-11β,16α,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion (fluocinolon).
Tạp chất E: 9,11β-Epoxy-6α-fluoro-21-hydroxy-16,17-(1-methylethylidenedioxy)-9β-pregna-1,4-dien-3,20-dion.
Tạp chất F: 6α-Fluoro-21-hydroxy-16α,17-(1-methylethylidenedioxy)pregn-4-en-3,20-dion.
Tạp chất G: 6α-Fluoro-11β-hydroxy-16α,17-(1-methylethylidenedioxy)-3,20-dioxopregn-4-en-21-yl acetat.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 3 h).

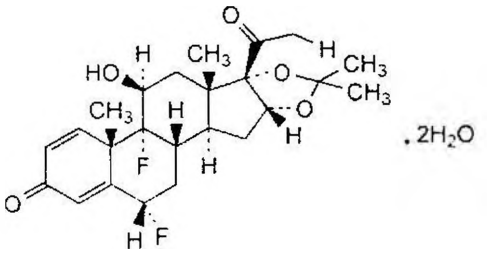
Định lượng
Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Hoà tan 50,0 mg chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*. Đo độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng 238 nm.
Tính hàm lượng của $C_{24}H_{30}F_2O_6$ trong chế phẩm theo độ hấp thụ riêng ở bước sóng 238 nm là 355.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống viêm steroid.

Chế phẩm
Kem, thuốc mỡ.

FLUOCINOLON ACETONID DIHYDRAT
Fluocinolonum acetonidum dihydricum



$C_{24}H_{30}F_2O_6.2H_2O$ P.t.l: 488,5

Fluocinolon acetonid dihydrat là 6α,9α-difluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17α-isopropylidendioxypregna-1,4-dien-3,20-dion dihydrat, phải chứa từ 96,0 % đến 104,0 % $C_{24}H_{30}F_2O_6$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong aceton, tan trong ethanol tuyệt đối, hơi tan trong diclorometan và trong methanol; thực tế không tan trong nước và hexan.

Định tính
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của fluocinolon acetonid dihydrat chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G. Thấm ướt bản mỏng bằng hỗn hợp dung môi: *Formamid - aceton* (1 : 9), đặt bản mỏng trong bình kín, để dung môi chạy lên hết bản mỏng, lấy bản mỏng ra, để bay hết dung môi. Sử dụng bản mỏng trong vòng 2 h và triển khai sắc ký theo chiều thẩm dung môi.
Dung môi khai triển: Toluen - cloroform - cyclohexan (29 : 56 : 115).
Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong hỗn hợp *cloroform - methanol* (9 : 1) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg fluocinolon acetonid chuẩn trong hỗn hợp *cloroform - methanol* (9 : 1) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Trộn 1,0 ml dung dịch thử và 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1).
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 15 cm. Để dung môi bay hơi, sấy bản mỏng ở 120 °C trong 15 min và *phun dung dịch acid sulfuric 20 % trong ethanol (TT)* tiếp tục sấy ở 120 °C trong 10 min, để nguội và quan sát dưới ánh sáng ban ngày hoặc ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. Dung dịch đối chiếu (2) chỉ cho 1 vết chính.
C. Tiến hành theo các điều kiện của phép thử B.

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 1,5 ml *acid acetic băng (TT)* trong bình gạn, thêm 0,5 ml *dung dịch crom (VI) oxyd 2 %* và để yên 30 min. Thêm 5 ml *nước* và 2 ml *dicloromethan (TT)* và lắc mạnh trong 2 min. Để yên cho phân lớp và dùng lớp dưới.
Chuẩn bị dung dịch đối chiếu như Dung dịch thử nhưng sử dụng 10 mg fluocinolon acetonid chuẩn.

Góc quay cực riêng
Từ +92° đến +96°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Chuẩn bị dung dịch 1 % chế phẩm trong *1,4-dioxan (TT)* để đo.

Độ hấp thụ ánh sáng
Hòa tan 15,0 mg chế phẩm trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *ethanol (TT)*. Dung dịch thu được có độ hấp thụ riêng A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 239 nm từ 345 đến 375, tính theo chế phẩm khan.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành tránh ánh sáng.
Pha động: Acetonitril - nước (45 : 55).
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,5 mg fluocinolon acetonid chuẩn và 2,5 mg triamcinolon acetonid chuẩn trong dung dịch *acetonitril* 45 % (kl/tt) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *acetonitril (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 20 ml bằng *acetonitril (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 238 nm.
Tốc độ dòng: 1 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.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của triamcinolon acetonid với pic của fluocinolon acetonid ít nhất là 3,0; trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic chính.
Giới hạn:
Trên sắc ký đồ dung dịch thử:
Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %).
Không được có quá 1 pic phụ có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các pic phụ không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,5 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Nước
Từ 7,0 % đến 8,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,5 g chế phẩm.

Định lượng
Tiến hành theo Phụ lục 10.8: Định lượng các steroid bằng tetrazolin.
Tính hàm lượng $C_{24}H_{30}F_2O_6$ từ độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{30}F_2O_6$ trong fluocinolon acetonid chuẩn đã dùng.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống viêm steroid.

Chế phẩm
Kem, thuốc mỡ.

KEM FLUOCINOLON
Cremoris Fluocinoloni

Là kem bôi trên da có chứa fluocinolon acetonid hoặc fluocinolon acetion dihydrat.

Hàm lượng fluocinolon, $C_{24}H_{30}F_2O_6$, từ 90,0 % đến 110 % so với lượng ghi trên nhãn.
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:

Tính chất
Thuốc kem có màu trắng hoặc trắng hơi ngà, đồng nhất.

Định tính
A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic fluocinolon acetonid trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: n-Hexan - cloroform - methanol - triethylamin (60 : 40 : 10 : 1).
Dung dịch thử: Lắc một lượng chế phẩm có chứa khoảng 0,25 mg fluocinolon acetonid với 2 ml *cloroform (TT)*, thêm 10 ml *methanol (TT)*, lắc mạnh. Làm lạnh trong nước

đá 15 min, ly tâm 3000 r/min trong 15 min. Gạn lấy dịch trong phía trên. Làm bay hơi dung dịch thu được tới khô trên cách thủy. Hòa tan cắn trong 1 ml *cloroform (TT)*.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch fluocinolon acetonid chuẩn 0,025 % trong *cloroform (TT)*.

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, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, sấy ở 105 °C trong 5 min. Phun *dung dịch xanh tetrazolium (TT)* lên bản mỏng còn nóng. Quan sát dưới ánh sáng thường. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về màu sắc và vị trí với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: n-Hexan - cloroform - methanol - acid acetic (58 : 40 : 2 : 0,1).

Dung dịch A: Trộn đều 80 thể tích *methanol (TT)* vào 20 thể tích *dung dịch lithi clorid 25 %*.

Chuẩn bị các dung dịch sắc ký:

Thuốc kem có hàm lượng fluocinolon acetonid từ 0,20 % đến 0,025 %.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch có chứa 0,025 % fluocinolon acetonid chuẩn và 0,005 % phenacetin (chuẩn nội) trong *cloroform (TT)*.

Dung dịch thử (1a): Lấy một lượng chế phẩm có chứa khoảng 2,5 mg fluocinolon acetonid. Thêm 60 ml dung dịch A và phân tán bằng cách lắc mạnh. Thêm 100 ml *cyclohexan (TT)*, lắc nhẹ nhàng trong 2 min, để tách lớp. Tách lấy lớp nước - methanol một cách cẩn thận, tránh không để các tiểu phân rắn ở bề mặt giữa hai lớp lẫn vào. Tiến hành chiết một lần nữa như trên với 25 ml dung dịch A. Gộp các dịch chiết nước - methanol, thêm một dung dịch chứa 11 g *phèn chua (TT)* trong 214 ml *nước*, sau đó thêm 50 ml *cloroform (TT)*. Lắc mạnh 3 min, để tách lớp và lọc lớp cloroform qua giấy lọc đã thấm ướt trước bằng *cloroform (TT)* (giấy lọc Whatman số 1 là phù hợp), chú ý tránh không để các tiểu phân rắn ở bề mặt giữa hai lớp lẫn vào. Tiếp tục chiết như trên với lần lượt 50 ml và 10 ml *cloroform (TT)*. Lọc các dịch chiết cloroform qua cùng một giấy lọc trên. Bốc hơi dịch lọc tới khô trên cách thủy. Hòa tan cắn thu được trong 5 ml *cloroform (TT)* và chuyển vào bình định mức 10 ml với sự trợ giúp của *cloroform (TT)*, pha loãng bằng *cloroform (TT)* vừa đủ 10 ml.

Dung dịch thử (2): Tiến hành chuẩn bị giống như dung dịch thử (1a), nhưng thêm 1,0 ml dung dịch phenacetin 0,050 % vào dung dịch cloroform trước khi pha loãng vừa đủ 10 ml.

Thuốc kem có hàm lượng fluocinolon acetonid 0,01 %

Dung dịch chuẩn: Dung dịch có chứa 0,01 % fluocinolon acetonid chuẩn và 0,002 % phenacetin (chuẩn nội) trong cloroform.

Dung dịch thử (1): Tiến hành chuẩn bị giống như dung dịch thử (1a) ở trên, nhưng sử dụng một lượng chế phẩm có chứa khoảng 1 mg fluocinolon acetonid.

Dung dịch thử (2): Tiến hành chuẩn bị giống như dung dịch thử (1), nhưng thêm 1,0 ml dung dịch phenacetin 0,02 % vào dung dịch cloroform trước khi pha loãng vừa đủ 10 ml.

Thuốc kem có hàm lượng fluocinolon acetonid 0,00625 %

Dung dịch chuẩn: Dung dịch có chứa 0,00625 % fluocinolon acetonid chuẩn và 0,00125 % phenacetin (chuẩn nội) trong cloroform.

Dung dịch thử (1): Tiến hành chuẩn bị giống như dung dịch thử (1a) ở trên, nhưng sử dụng một lượng chế phẩm có chứa khoảng 0,62 mg fluocinolon acetonid.

Dung dịch thử (2): Tiến hành chuẩn bị giống như dung dịch thử (1), nhưng thêm 1,0 ml dung dịch phenacetin 0,0125 % vào dung dịch cloroform trước khi pha loãng vừa đủ 10 ml.

Thuốc kem có hàm lượng fluocinolon acetonid 0,0025 %

Dung dịch chuẩn: Dung dịch có chứa 0,0025 % fluocinolon acetonid chuẩn và 0,0005 % phenacetin (chuẩn nội) trong cloroform.

Dung dịch thử (1): Tiến hành chuẩn bị giống như dung dịch thử (1a) ở trên, nhưng sử dụng một lượng chế phẩm có chứa 0,25 mg fluocinolon acetonid.

Dung dịch thử (2): Tiến hành chuẩn bị giống như dung dịch thử (1), nhưng thêm 1,0 ml dung dịch phenacetin 0,005 % vào dung dịch cloroform trước khi pha loãng vừa đủ 10 ml.

Điều kiện sắc ký :

Cột kích thước (20 cm × 5 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Spherisorb ODS 1 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 243 nm.

Tốc độ dòng: 1.8 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 các dung dịch chuẩn và các dung dịch thử. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải (Rs) giữa các pic fluocinolon acetonid và phenacetin phải lớn hơn 2, và các hệ số dung lượng (k') của fluocinolon acetonid và phenacetin là khoảng 3 và 2. Nếu các điều kiện trên không đạt được thì điều chỉnh nồng độ methanol trong pha động, tăng nồng độ methanol để giảm hệ số k' và giảm nồng độ methanol để tăng hệ số k'. Nếu điều chỉnh như vậy mà vẫn không thu được các điều kiện qui định thì cột sắc ký không phù hợp. Nếu giá trị k' thu được nằm trong điều kiện qui định nhưng giá trị Rs dưới 2 thì giảm 5 % nồng độ cloroform trong pha động để tăng thời gian lưu của cả fluocinolon acetonid và phenacetin và điều chỉnh lại giá trị k' tới các trị số qui định bằng cách tăng nồng độ methanol. Lặp lại quá trình điều chỉnh cloroform và methanol cho tới khi thu được các giá trị Rs và k'phù hợp.

Tính hàm lượng (%) fluocinolon acetonid, $C_{24}H_{30}F_2O_6$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{30}F_2O_6$ trong fluocinolon acetonid chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc
Thuốc chống viêm steroid dùng tại chỗ.

Hàm lượng thường dùng
0,01 %, 0,025 %, 0,05 %.

DUNG DỊCH FORMALDEHYD
Formaldehydi solutio
Formalin

CH_2O P.t.l: 30,03

Dung dịch formaldehyd (35 %) phải chứa từ 34,5 % đến 38,0 % (kl/kl) formaldehyd (CH_2O), có chứa methanol làm chất bảo quản.

Tính chất
Chất lỏng trong, không màu.
Trộn lẫn được với nước và ethanol 96 %. Có thể bị đục trong quá trình bảo quản.

Định tính
A. Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 10 ml bằng *nước*. Lấy 0,05 ml dung dịch thu được, thêm 1 ml *dung dịch muối natri của acid chromotropic 1,5 %*, 2 ml *nước* và 8 ml *acid sulfuric đậm đặc (TT)*. Màu xanh tím hoặc đỏ tím xuất hiện trong vòng 5 min.
B. Lấy 0,1 ml dung dịch S, thêm 10 ml *nước*, 2 ml dung dịch phenylhydrazin hydroclorid 1 % mới pha, 1 ml *dung dịch kali fericyanid 5 % (TT)* và 5 ml *acid hydrocloric đậm đặc (TT)*. Màu đỏ đậm tạo thành.
C. Trộn 0,5 ml chế phẩm với 2 ml *nước* và 2 ml *dung dịch bạc nitrat 2 % (TT)* trong ống nghiệm. Thêm *dung dịch amoniac 2 M (TT)* đến kiềm nhẹ. Đun nóng trên cách thủy. Tủa xám hay gương bạc tạo thành.
D. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu giới hạn hàm lượng.

Màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Pha loãng 10 ml chế phẩm thành 50 ml bằng *nước không chứa carbon dioxyd (TT)*. Lọc nếu cần. Dung dịch S phải không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid
Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)*. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* để làm chuyển màu chỉ thị sang đỏ không được quá 0,4 ml.

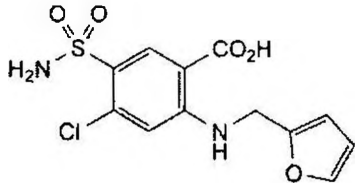
Methanol
Từ 9,0 % đến 15,0 % (tt/tt).
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Dung dịch nội chuẩn: Pha loãng 10 ml ethanol thành 100 ml bằng *nước* [dùng ethanol có hàm lượng methanol nhỏ hơn 0,005 % (tt/tt) làm nội chuẩn].
Dung dịch chuẩn: Lấy 1 ml *methanol (TT)*, thêm 10 ml dung dịch nội chuẩn và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*.
Dung dịch thử: Lấy 10 ml chế phẩm, thêm 10 ml dung dịch nội chuẩn và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*.
Điều kiện sắc ký:
Cột thủy tinh dài 1,5 m đến 2,0 m và đường kính trong từ 2 mm đến 4 mm, chất mang là *ethylvinylbenzen-divinylbenzen copolymer* (150 µm đến 180 µm).
Khí mang: *Nitrogen dùng cho sắc ký khí*, lưu lượng 30 ml/min đến 40 ml/min.
Detector: Ion hóa ngọn lửa.
Nhiệt độ: Duy trì nhiệt độ cột ở 120 °C, nhiệt độ buồng tiêm và detector ở 150 °C.
Thể tích tiêm: 1 µl.
Cách tiến hành: Tiêm dung dịch chuẩn. Điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của các pic không nhỏ hơn 50 % thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic tương ứng với methanol và ethanol ít nhất là 2,0.
Tiêm riêng rẽ dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng % của methanol.

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

Định lượng
Trong bình định mức dung tích 100 ml có chứa 2,5 ml *nước* và 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, cân 1,000 g chế phẩm vào bình, lắc và thêm *nước* tới vạch. Lấy 10,0 ml dung dịch, thêm 30,0 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)*. Trộn đều và thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Sau 15 min, thêm 25 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và 2 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)*.
1 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* tương đương với 1,501 mg CH_2O.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ từ 15 °C đến 25 °C.

FUROSEMID
Furosemidum



$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ P.t.l: 330,7

Furosemid là acid 4-cloro-2-[(fural-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, đa hình.
Tan trong aceton, hơi tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong nước và methylen clorid. Tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

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 furosemid chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm và chất chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và furosemid chuẩn trong *aceton (TT)*, bay hơi tới cắn rồi tiến hành ghi lại phổ của cắn mới.

B. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*.

Phổ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 350 nm có 3 cực đại hấp thụ ở bước sóng 228 nm, 270 nm và 333 nm. Tỷ số độ hấp thụ ở bước sóng 270 nm và bước sóng 228 nm phải từ 0,52 đến 0,57.

C. Hòa tan khoảng 25 mg chế phẩm trong 10 ml *ethanol 96 % (TT)*. Trộn 5 ml dung dịch thu được với 10 ml *nước*. Lấy 0,2 ml dung dịch thu được, thêm 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và đun hồi lưu 15 min. Để nguội và thêm 18 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và 1 ml *dung dịch natri nitrit 0,5 % (TT)*. Để yên 3 min, thêm 2 ml *dung dịch acid sulfamic 2,5 % (TT)* và trộn đều. Thêm 1 ml *dung dịch naphthylethylendiamin dihydroclorid 0,5 % (TT)*. Màu đỏ tím sẽ xuất hiện.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,5 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 dung dịch màu mẫu VN_5 (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: Hòa tan 2,0 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 2,5 g *cetrimid (TT)* trong 700 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *amoniac (TT)* và thêm 300 ml *propanol (TT)*.

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg tạp chất A chuẩn của furosemid trong pha động, thêm 2,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được 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. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 2 mg furosemid chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất C và tạp chất D) trong 2,0 ml pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 238 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của furosemid.

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 furosemid chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất C và D.

Thời gian lưu tương đối so với furosemid (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 0,8; tạp chất D khoảng 1,5.

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 furosemid ít nhất là 4,0.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất C là 1,4; tạp chất D là 2,0.

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

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

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 5 lần diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

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: Acid 2-cloro-4-[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoic.

Tạp chất B: Acid 2,4-dicloro-5-sulfamoylbenzoic.

Tạp chất C: Acid 2-amino-4-cloro-5-sulfamoylbenzoic.

Tạp chất D: Acid 2,4-bis[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoic.

Tạp chất E: Acid 2,4-diclorobenzoic.

Tạp chất F: Acid 4-cloro-5-sulfamoyl-2-[[((2*RS*)-tetrahydrofuran-2-yl)methyl]amino]benzoic.

Clorid

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

Lắc 0,5 g chế phẩm với một hỗn hợp gồm 30 ml *nước* và 0,2 ml *acid nitric (TT)* trong 5 min, để yên 15 min, lọc. Lấy 15 ml dịch lọc để thử.

Sulfat

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

Lắc 1,0 g chế phẩm với một hỗn hợp gồm 0,2 ml *acid acetic (TT)* và 30 ml *nước cất* trong 5 min, để yên 15 min, lọc. Lấy 15 ml dịch lọc để thử.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm thử theo phương pháp 8. Dùng 0,5 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; 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 40 ml *dimethylformamid (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 33,07 mg $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc lợi tiểu quai.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, viên nén.

VIÊN NÉN FUROSEMID
Tabellae Furosemidi

Là viên nén chứa furosemid.
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 furosemid, $C_{12}H_{11}Cl\ N_2O_5S$, 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 bước sóng từ 220 nm đến 360 nm phải có 3 cực đại ở 228 nm và 271 nm và 333 nm.
B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 25 mg furosemid với 10 ml *ethanol (TT)*, lọc và bốc hơi dịch lọc trên cách thủy tới khô. Hòa tan cắn trong 2,5 ml *ethanol (TT)* và thêm 2 ml *dung dịch dimethylaminobenzaldehyd (TT)*, màu xanh lá tạo thành, sau đó chuyển sang màu đỏ sẫm.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Propanol - dung dịch đệm (30 : 70).
Dung dịch đệm: Hòa tan 2 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 2,5 g *cetrimid (TT)* trong 700 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 7,0 bằng *amoniac (TT)*.
Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 20 mg furosemid và hòa tan trong vừa đủ 50 ml pha động, lắc đều, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 238 nm.
Thể tích tiêm: 100 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, thời gian chạy sắc ký bằng 3 lần thời gian lưu của pic chính. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, không được có pic phụ nào có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %); tổng diện tích tất cả các pic phụ không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch đệm phosphat pH 5,8 (TT)*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng (nếu cần) dịch lọc bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ furosemid khoảng 0,001 %. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 277 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch đệm phosphat pH 5,8 (TT)* làm mẫu trắng. Tiến hành đo song song với dung dịch furosemid chuẩn có nồng độ 0,001 % pha trong *dung dịch đệm phosphat pH 5,8 (TT)*. Tính lượng furosemid, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, hòa tan trong viên.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng furosemid, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

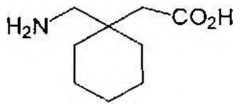
Định lượng
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 20 mg furosemid cho vào bình định mức 100 ml và lắc với 60 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* trong 10 min. Thêm *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* đến định mức, lắc đều. Lọc và bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 5 ml dung dịch lọc này vào bình định mức 100 ml, pha loãng đến định mức bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 271 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng furosemid, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 580 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 271 nm.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc lợi tiểu.

Hàm lượng thường dùng
20 mg; 40 mg.

GABAPENTIN
Gabapentinum



$C_9H_{17}NO_2$ P.t.l: 171,2

Gabapentin là acid [1-(aminomethyl)cyclohexyl]acetic, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_9H_{17}NO_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng. Đa hình. Hơi tan trong nước, khó tan trong ethanol 96%, thực tế không tan trong methylen clorid. Tan trong các dung dịch acid loãng và các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

Định tính
Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của gabapentin chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm và gabapentin chuẩn khác nhau, thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong *methanol (TT)*, bốc hơi dung môi tới khô và ghi lại phổ mới của các cắn thu được.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 1,50 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 0,5 ml *acid acetic (TT)*, 19,5 ml *methanol (TT)* và 30 ml *nước*.
Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Từ 6,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

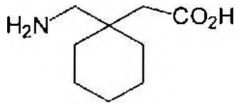
Tạp chất liên quan
A. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.
Dung dịch A: Hòa tan 2,32 g *amoni dihydrophosphat (TT)* trong 950 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 2,0 bằng *acid phosphoric (TT)* và pha loãng thành 1000 ml với *nước*.
Dung dịch đệm: Hòa tan 0,58 g *amoni dihydrophosphat (TT)* và 1,83 g *natri perclorat (TT)* trong 950 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 1,8 bằng *acid percloric (TT)* và pha loãng thành 1000 ml với *nước*.
Pha động: Acetonitril (TT_1) - dung dịch đệm (24 : 76).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,140 g chế phẩm trong dung dịch A 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 dung dịch A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 7,0 mg tạp chất A chuẩn của gabapentin và 10 mg tạp chất B chuẩn của gabapentin trong *methanol (TT_1)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với dung dịch A.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 0,140 g gabapentin chuẩn trong dung dịch A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 7,0 mg tạp chất D chuẩn của gabapentin trong 25 ml *methanol (TT_1)* và pha loãng thành 100,0 ml với dung dịch A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với dung dịch A.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh là *end-capped octadecylsilyl amorphous organosilica polymer dùng cho sắc ký* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 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 đối chiếu (1) và (2), dung dịch thử.
Thời gian chạy sắc ký gấp 4 lần thời gian lưu của gabapentin.
Định tính các tạp chất: Dùng sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để định tính các pic tạp chất A và tạp chất B.
Thời gian lưu tương đối so với gabapentin (thời gian lưu khoảng 4 min) của tạp chất A khoảng 2,4; tạp chất B khoảng 2,8.
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 A và tạp chất B ít nhất phải bằng 2,3.
Để tránh hiện tượng pic lưu giữa hai sắc ký đồ, rửa cột sắc ký bằng *acetonitril (TT_1)* giữa hai lần tiêm.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử.
Tạp chất A: Diện tích của pic tạp chất A không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).
Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).
Bỏ qua các pic có diện tích pic nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
B. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Tiến hành như mô tả trong phép thử A với một số thay đổi như sau:
Pha động: Methanol (TT_1) - acetonitril (TT_1) - dung dịch đệm (30 : 35 : 35).

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc lợi tiểu.

Hàm lượng thường dùng
20 mg; 40 mg.

GABAPENTIN
Gabapentinum



$C_9H_{17}NO_2$ P.t.l: 171,2

Gabapentin là acid [1-(aminomethyl)cyclohexyl]acetic, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_9H_{17}NO_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng. Đa hình. Hơi tan trong nước, khó tan trong ethanol 96%, thực tế không tan trong methylen clorid. Tan trong các dung dịch acid loãng và các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

Định tính
Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của gabapentin chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm và gabapentin chuẩn khác nhau, thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong *methanol (TT)*, bốc hơi dung môi tới khô và ghi lại phổ mới của các cắn thu được.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 1,50 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 0,5 ml *acid acetic (TT)*, 19,5 ml *methanol (TT)* và 30 ml *nước*.
Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Từ 6,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan
A. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.
Dung dịch A: Hòa tan 2,32 g *amoni dihydrophosphat (TT)* trong 950 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 2,0 bằng *acid phosphoric (TT)* và pha loãng thành 1000 ml với *nước*.
Dung dịch đệm: Hòa tan 0,58 g *amoni dihydrophosphat (TT)* và 1,83 g *natri perclorat (TT)* trong 950 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 1,8 bằng *acid percloric (TT)* và pha loãng thành 1000 ml với *nước*.
Pha động: Acetonitril (TT_1) - dung dịch đệm (24 : 76).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,140 g chế phẩm trong dung dịch A 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 dung dịch A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 7,0 mg tạp chất A chuẩn của gabapentin và 10 mg tạp chất B chuẩn của gabapentin trong *methanol (TT_1)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với dung dịch A.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 0,140 g gabapentin chuẩn trong dung dịch A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 7,0 mg tạp chất D chuẩn của gabapentin trong 25 ml *methanol (TT_1)* và pha loãng thành 100,0 ml với dung dịch A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với dung dịch A.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh là *end-capped octadecylsilyl amorphous organosilica polymer dùng cho sắc ký* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 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 đối chiếu (1) và (2), dung dịch thử.
Thời gian chạy sắc ký gấp 4 lần thời gian lưu của gabapentin.
Định tính các tạp chất: Dùng sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để định tính các pic tạp chất A và tạp chất B.
Thời gian lưu tương đối so với gabapentin (thời gian lưu khoảng 4 min) của tạp chất A khoảng 2,4; tạp chất B khoảng 2,8.
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 A và tạp chất B ít nhất phải bằng 2,3.
Để tránh hiện tượng pic lưu giữa hai sắc ký đồ, rửa cột sắc ký bằng *acetonitril (TT_1)* giữa hai lần tiêm.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử.
Tạp chất A: Diện tích của pic tạp chất A không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).
Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).
Bỏ qua các pic có diện tích pic nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
B. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Tiến hành như mô tả trong phép thử A với một số thay đổi như sau:
Pha động: Methanol (TT_1) - acetonitril (TT_1) - dung dịch đệm (30 : 35 : 35).

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (4). Thời gian chạy sắc ký gấp 1,2 lần thời gian lưu của tạp chất D. Thời gian lưu của tạp chất D khoảng 10 min.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử.
Từng tạp chất: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4) (0,05 %).
Bỏ qua các pic có diện tích pic nhỏ hơn 0,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4) (0,03 %). Bỏ qua tất cả các pic có thời gian lưu tương đối so với tạp chất D nhỏ hơn hoặc bằng 0,4.
Yêu cầu tổng các tạp chất trong phép thử A và B không được quá 0,5 %.
Ghi chú:
Tạp chất A: 2-azaspiro[4.5]decan-3-on.
Tạp chất B: Acid (1-cyanocyclohexyl)acetic.
Tạp chất D: Acid [1-[(3-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-yl)methyl] cyclohexyl]acetic.
Tạp chất E: Acid 1-(carboxymethyl)cyclohexancarboxylic.
Tạp chất G: Acid [1-(2-aminoethyl)cyclohexyl]acetic.

Clorid
Không được quá 100 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).
Hòa tan 1,5 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 0,5 ml *acid acetic (TT)*, 19,5 ml *methanol (TT)* và 30 ml *nước*. Chuẩn độ bằng *dung dịch bạc nitrat 0,001 N (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,001 N (CĐ)* tương đương với 0,03545 mg clorid.

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 6. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Không được quá 0,3 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1,000 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) với điều kiện như mô tả trong phép thử A của mục Tạp chất liên quan với một số thay đổi như sau:
Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (3).
Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), hệ số đối xứng của pic gabapentin không được lớn hơn 5,0.
Tính hàm lượng phần trăm gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic gabapentin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng $C_9H_{17}NO_2$ trong gabapentin chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống động kinh.

Chế phẩm
Viên nén, nang.

NANG GABAPENTIN
Capsulae Gabapentini

Là nang cứng có chứa gabapentin
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 gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lấy bột thuốc trong nang của ít nhất 10 nang, nghiền thành bột mịn, sử dụng một lượng bột thuốc tương ứng với 2 mg gabapentin và 200 mg *kali bromid tinh khiết IR (TT)* để dập thành đĩa nén và đo phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2). Phổ thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại của gabapentin chuẩn.
B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn gabapentin.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hoà tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,06 M (TT).*
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 20 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng gabapentin chuẩn và hòa tan trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tương ứng với nồng độ gabapentin trong dung dịch thử.
Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và các điều kiện sắc ký như ở mục Định lượng. Thể tích tiêm là 100 µl.
Tính hàm lượng gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, hòa tan từ mỗi nang dựa vào diện tích pic gabapentin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_9H_{17}NO_2$ trong gabapentin chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 20 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Dung môi pha mẫu: Như trong phần Định lượng.

Pha động A: Hòa tan 1,2 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 940 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 6,9 bằng *dung dịch kali hydroxyd 5 M*. Thêm 60 ml *acetonitril (TT)* và trộn đều.

Pha động B: Hòa tan 1,2 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 700 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 6,9 bằng *dung dịch kali hydroxyd 5 M*. Thêm 200 ml *acetonitril (TT)* và trộn đều.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 500 mg gabapentin vào bình định mức 25 ml, thêm 15 ml dung môi pha mẫu và siêu âm trong khoảng 30 s (nếu cần) để hòa tan gabapentin, thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng gabapentin chuẩn và tạp chất A chuẩn của gabapentin hòa trong dung môi pha mẫu để được dung dịch có nồng độ gabapentin 0,04 mg/ml và tạp chất A của gabapentin là 0,04 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (250 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0,0 - 4,0	100	0
4,0 - 45,0	100 → 0	0 → 100
45,0 - 45,1	0 → 100	100 → 0
45,1 - 50,0	100	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic gabapentin không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gabapentin và diện tích pic tạp chất A chuẩn của gabapentin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 5,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính hàm lượng tạp chất A dựa trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn, nồng độ tạp chất A trong dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng các tạp chất khác dựa trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ gabapentin trong dung dịch chuẩn.

Yêu cầu:

Tạp chất A của gabapentin không được quá 0,4 %.

Mỗi tạp chất khác không được quá 0,1 %.

Tổng các tạp chất không được quá 1,0 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: 2-azaspiro[4.5]decan-3-on.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 1,2 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 6,9 bằng *dung dịch kali hydroxyd 5 M*.

Pha động: Hòa tan 1,2 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 940 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 6,9 bằng *dung dịch kali hydroxyd 5 M*. Thêm 60 ml *acetonitril (TT)* và trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị dung dịch gabapentin chuẩn có nồng độ 4,0 mg/ml trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 200 mg gabapentin vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml dung môi pha mẫu và siêu âm trong khoảng 60 s (nếu cần) để hòa tan gabapentin, thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (250 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic gabapentin không nhỏ hơn 7000; hệ số đối xứng không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gabapentin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$ có trong nang dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_9H_{17}NO_2$ của gabapentin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

Chống động kinh, điều trị đau thần kinh.

Hàm lượng thường dùng

100 mg, 300 mg và 400 mg.

VIÊN NÉN GABAPENTIN

Tabellae Gabapentini

Là viên nén có chứa gabapentin

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 gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy 10 viên, nghiền thành bột mịn, sử dụng một lượng bột viên tương ứng với 2 mg gabapentin và 200 mg *kali*

bromid tinh khiết IR (TT) để dập thành đĩa nén và đo phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2). Phổ thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại của gabapentin chuẩn.
B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn gabapentin.

Độ hoà tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hoà tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,06 M (TT).*
Tốc độ quay: 50 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: Cân chính xác một lượng gabapentin chuẩn và hòa tan trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ gabapentin trong dung dịch thử.
Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và các điều kiện sắc ký như trong phần Định lượng. Thể tích tiêm là 100 µl đối với viên có hàm lượng không lớn hơn 400 mg.
Tính hàm lượng gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, hòa tan từ mỗi viên dựa vào diện tích pic gabapentin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_9H_{17}NO_2$ trong gabapentin chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng gabapentin $C_9H_{17}NO_2$, 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).
Dung môi pha mẫu: Như trong phần Định lượng.
Pha động A: Hòa tan 1,2 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 940 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 6,9 bằng *dung dịch kali hydroxyd 5 M*. Thêm 60 ml *acetonitril (TT)* và trộn đều.
Pha động B: Hòa tan 1,2 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 700 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 6,9 bằng *dung dịch kali hydroxyd 5 M*. Thêm 200 ml *acetonitril (TT)* và trộn đều.
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 500 mg gabapentin vào bình định mức 25 ml, thêm 15 ml dung môi pha mẫu và siêu âm trong khoảng 30 s (nếu cần) để hòa tan gabapentin, thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều, lọc.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng gabapentin chuẩn và tạp chất A chuẩn của gabapentin hòa tan trong dung môi pha mẫu để được dung dịch có nồng độ gabapentin 0,04 mg/ml và tạp chất A của gabapentin là 0,04 mg/ml.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (250 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 50 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)
0,0 - 4,0	100	0
4,0 - 45,0	100 → 0	0 → 100
45,0 - 45,1	0 → 100	100 → 0
45,1 - 50,0	100	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic gabapentin không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gabapentin và diện tích pic tạp chất A chuẩn của gabapentin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 5,0 %.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính hàm lượng tạp chất A dựa trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn, nồng độ tạp chất A trong dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng các tạp chất khác dựa trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn và nồng độ gabapentin trong dung dịch chuẩn.
Yêu cầu: Tạp chất A của gabapentin không được quá 0,4 %. Mỗi tạp chất khác không được quá 0,1 %. Tổng các tạp chất không được quá 1,0 %.
Ghi chú:
Tạp chất A: 2-azaspiro[4.5]decan-3-on.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung môi pha mẫu: Hòa tan 1,2 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 6,9 bằng *dung dịch kali hydroxyd 5 M*.
Pha động: Hòa tan 1,2 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 940 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 6,9 bằng *dung dịch kali hydroxyd 5 M*. Thêm 60 ml *acetonitril (TT)* và trộn đều.
Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị dung dịch gabapentin chuẩn có nồng độ 4,0 mg/ml trong dung môi pha mẫu.
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 200 mg gabapentin vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml dung môi pha mẫu và siêu âm trong khoảng 60 s nếu cần để hòa tan gabapentin, thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (250 mm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.
Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic gabapentin không nhỏ hơn 7000; hệ số đối xứng không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gabapentin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng gabapentin, $C_9H_{17}NO_2$, có trong viên dựa vào diện tích pic gabapentin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_9H_{17}NO_2$ của gabapentin chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc
Chống động kinh, điều trị đau thần kinh.

Hàm lượng thường dùng
100 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg và 800 mg.

GELATIN
Gelatinum

Gelatin là protein tinh chế thu được bằng cách thủy phân từng phần bằng acid (dạng A), bằng kiềm (dạng B) hoặc bằng enzym colagen của động vật (kể cả cá và gia cầm). Gelatin cũng có thể là hỗn hợp của nhiều loại khác nhau. Quá trình thủy phân tạo ra các sản phẩm dạng gel hoặc không phải dạng gel. Chuyên luận này được áp dụng cho cả hai loại sản phẩm trên.
Gelatin được mô tả trong chuyên luận này không thích hợp cho các chế phẩm dùng để tiêm hoặc cho các mục đích đặc biệt khác.

Tính chất
Chất rắn, màu vàng nhạt đến màu vàng nâu sáng, thường ở dạng phiến trong, mảnh vụn, hạt hoặc bột.

Độ tan
Gelatin thực tế không tan trong các dung môi hữu cơ thông thường. Gelatin dạng gel trương nở trong nước lạnh và khi đun nóng cho dung dịch keo, dung dịch keo này khi làm lạnh tạo thành gel cứng hoặc mềm. Điểm đẳng điện là một đặc tính quan trọng trong nhiều ứng dụng của gelatin: Điểm đẳng điện của gelatin dạng A trong khoảng pH từ 6,0 và 9,5; gelatin dạng B là pH từ 4,7 đến 5,6. Khoảng giới hạn này áp dụng cho nhiều loại gelatin, với trường hợp ứng dụng cụ thể thường sử dụng giới hạn hẹp hơn.
Các loại gelatin khác nhau cho dung dịch có độ trong và màu sắc khác nhau. Tùy theo ứng dụng cụ thể mà các tiêu chí độ trong và màu sắc thích hợp được đưa ra áp dụng.

Định tính
A. *Dung dịch S:* Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* ở khoảng 55 °C, pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi và giữ dung dịch ở nhiệt độ này để tiến hành các phép thử.
Thêm 0,05 ml *dung dịch đồng sulfat 12,5 % (TT)* vào 2 ml dung dịch S. Trộn đều và thêm 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT).* Màu tím xuất hiện.
B. Thêm 0,5 g chế phẩm vào trong một ống nghiệm chứa 10 ml *nước.* Để yên 10 min, đun nóng ở 60 °C trong 15 min và giữ ống thẳng đứng ở 0 °C trong 6 h. Xoay ngược ống, chế phẩm chứa trong ống chảy ra ngoài ngay lập tức nếu là dạng không tạo gel và không được chảy ra ngoài ngay lập tức nếu là dạng tạo gel.

pH
Từ 3,8 đến 7,6 (Phụ lục 6.2).
Dùng dung dịch S để đo.

Độ dẫn điện
Tối đa 1 $mS \cdot cm^{-1}$, xác định trên dung dịch 1,0 % ở 30 °C ± 1,0 °C.

Lưu huỳnh dioxyd
Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 7.9, phương pháp 2).

Peroxyd
Không được quá 10 phần triệu, sử dụng giấy thử peroxyd có trên thị trường với thang đo từ 0 phần triệu đến 25 phần triệu. Peroxydase xúc tác phản ứng oxy hóa giữa peroxyd với một chỉ thị hữu cơ làm chỉ thị chuyển màu xanh lam. Cường độ của màu thu được tỷ lệ thuận với nồng độ peroxyd và có thể so sánh với một thang màu đã được cung cấp để xác định nồng độ peroxyd.
Kiểm tra sự phù hợp của phép thử: Nhúng giấy thử trong *dung dịch hydrogen peroxyd mẫu 10 phần triệu H_2O_2 (TT)* trong 1 s sao cho vùng phản ứng bị ướt. Vẩy bỏ phần chất lỏng thừa và so sánh màu của vùng phản ứng sau 15 s với thang màu được cung cấp kèm theo giấy thử. Phép thử chỉ có giá trị khi màu tương ứng với nồng độ 10 phần triệu.
Tiến hành thử: Cân 20,0 g ± 0,1 g chế phẩm vào một cốc thủy tinh và thêm 80,0 ml ± 0,2 ml *nước.* Khuấy để làm ẩm gelatin và để yên ở nhiệt độ phòng trong 1 h đến 3 h, đậy bằng mặt kính đồng hồ. Đun cốc trong cách thủy trong vòng 20 min ± 5 min ở 65 °C ± 2 °C để hòa tan mẫu. Khuấy bằng đũa thuỷ tinh để thu được dung dịch đồng nhất. Nhúng giấy thử vào dung dịch thử trong 1 s để làm ướt vùng phản ứng. Vẩy bỏ phần chất lỏng thừa và so sánh màu của vùng phản ứng sau 15 s với thang màu mẫu. Nhân nồng độ đọc từ thang màu với 5 để tính nồng độ phần triệu của peroxyd trong chất thử.

Độ bền gel
Phải đạt từ 80 % đến 120 % giá trị ghi trên nhãn của chế phẩm. Độ bền gel được biểu hiện bằng khối lượng tính ra gam cần thiết để tạo ra một lực tác dụng lên piston có đường kính 12,7 mm, làm lún 4 mm trong gel có nồng độ 6,67 % (kl/kl) và đã được làm đông ở 10 °C.

Thiết bị: Máy đo độ bền gel bao gồm:
Một piston hình trụ có đường kính 12,7 mm ± 0,1 mm với bề mặt chịu lực có cạnh đáy tròn.
Một chai có đường kính trong Φ 59 mm ± 1 mm và cao 85 mm.
Điều chỉnh thiết bị theo hướng dẫn của nhà sản xuất: Cài đặt khoảng cách 4 mm, tốc độ thử 0,5 mm/s.
Tiến hành:
Cho 7,5 g chế phẩm vào mỗi chai. Thêm 105 ml *nước*, đậy chai bằng mặt kính đồng hồ và để yên trong 1 h đến 4 h. Đun nóng trong cách thủy ở 65 °C ± 2 °C trong 15 min. Trong khi đun khuấy nhẹ nhàng bằng đũa thủy tinh. Khi dung dịch đã đồng nhất và không còn nước ngưng tụ trên thành trong của chai, để ở nhiệt độ phòng 15 min, chuyển chai vào bể điều nhiệt ở 10 °C ± 0,1 °C và được lắp một thiết bị thích hợp để đảm bảo mặt phẳng đặt chai ngang hoàn toàn. Đậy chai bằng nút cao su và để yên trong 17 h ± 1 h.
Lấy các chai mẫu từ bể điều nhiệt và nhanh chóng lau nước từ bên ngoài của chai. Đặt chai vào giữa máy đo độ bền gel và điều chỉnh sao cho piston tiếp xúc với bề mặt gel càng gần điểm trung tâm càng tốt và đo.

Sắt
Không được quá 30 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4).
Dung dịch thử: Cân 5,0 g chế phẩm vào bình nón nút mài, thêm 10 ml *acid hydrocloric (TT)*. Đậy nút, đun cách thủy ở 75 °C đến 80 °C trong 2 h. Để nguội, pha loãng dung dịch trong bình với *nước* thành 100,0 g.
Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị *dung dịch sắt mẫu 8 phần triệu Fe (TT)*, pha loãng bằng *nước* nếu cần.
Bước sóng: 248,3 nm.

Crom
Không được quá 10 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4).
Dung dịch thử: Dùng dung dịch thử trong phép thử "Sắt".
Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị *dung dịch crom mẫu 100 phần triệu Cr (TT)*, pha loãng bằng *nước* nếu cần.
Bước sóng: 357,9 nm.

Kẽm
Không được quá 30 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4).
Dung dịch thử: Dùng dung dịch thử trong phép thử "Sắt".
Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị *dung dịch kẽm mẫu 10 phần triệu Zn (TT)* pha loãng với *nước* nếu cần.
Bước sóng: 213,9 nm.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 15,0 %, (Phụ lục 9.6).
(5,000 g; 105 °C, 16 h).

Giới hạn nhiễm khuẩn
Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không được quá 10^3 CFU/g.
Tổng số nấm: Không được quá 10^2 CFU/g.
Xác định bằng phương pháp đĩa thạch (Phụ lục 13.6).
Chế phẩm phải không có *Escherichia coli* và *Salmonella* (Phụ lục 13.6).

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh nóng và ẩm.

Ghi nhãn
Nhãn phải ghi rõ độ bền gel hoặc không phải dạng tạo gel.

VỎ NANG CỨNG GELATIN

Vỏ nang cứng gelatin (vỏ nang) là vỏ đựng thuốc có tác dụng phân liều, bảo vệ dược chất, được coi như một thành phần của dạng thuốc.
Vỏ nang thường chứa các dạng thuốc rắn (như bột, cốm, vi nang, pellet, viên nén mini...). Sau khi uống, vỏ nang tan rã trong dịch tiêu hóa giải phóng dược chất. Vỏ nang cứng có thể được xử lý để giải phóng dược chất ở ruột.
Thành phần chính của vỏ nang cứng là gelatin, nước; ngoài ra là các chất phụ gia khác (như chất hóa dẻo, chất làm đục, chất tạo màu, chất sát khuẩn...). Các thành phần của vỏ nang phải đạt tiêu chuẩn được dụng và tiêu chuẩn của nhà sản xuất, phải tránh tương tác với dược chất đóng nang trong quá trình bảo quản.

Mô tả
Vỏ nang gồm hai phần hình trụ lồng khít vào nhau (nắp và thân), mỗi phần có một đầu đáy tròn kín và một đầu hở. Hai phần có màu hoặc không màu; nếu có màu thì màu có thể đồng nhất hoặc màu khác nhau; trong suốt hoặc đục một phần hay toàn bộ nang; có in hoặc không in chữ hoặc dấu hiệu trên bề mặt vỏ nang. Phần nắp và thân phải lồng khít vào nhau và duy trì độ đóng kín.

Tính chất
Vỏ nang nhẵn; đồng nhất về màu sắc, hình dạng và kích thước.

Mùi
Lấy 100 vỏ nang cho vào một lọ kín để 24 h ở nhiệt độ từ 30 °C đến 40 °C, không được xuất hiện mùi lạ.

Kích thước của vỏ nang
Kích thước vỏ nang có khuynh hướng thay đổi theo hàm lượng ẩm, điều kiện bảo quản và tiếp xúc với môi trường. Thành phần hóa học của vỏ nang cũng ảnh hưởng ở một mức độ nhất định tới kích thước khi tiếp xúc với nhiệt và ẩm.
Kích thước (đường kính ngoài, chiều dài, bề dày thành kép) của vỏ nang (đối với vỏ nang quy định kích cỡ từ số 0 đến số 4 tại Bảng 4) được quy định tại Bảng 1, 2 và 3 dưới đây. Các phép đo kiểm tra được thực hiện ở nhiệt độ từ 20 °C đến 25 °C và độ ẩm tương đối trong khoảng 45 % đến 50 %.

Bảng 1 - Đường kính ngoài

Kích cỡ	Nắp (mm)	Thân (mm)
0	7,57 - 7,69	7,26 - 7,38
1	6,85 - 6,97	6,56 - 6,68
2	6,28 - 6,40	6,01 - 6,13
3	5,75 - 5,87	5,50 - 5,62
4	5,25 - 5,37	5,00 - 5,12

Ghi chú: Đo ở vị trí cách 3 mm từ đầu cắt của vỏ nang.

Bảng 2 - Chiều dài

Kích cỡ	Nắp (mm)	Thân (mm)
0	10,68 - 11,68	18,22 - 19,22
1	9,51 - 10,51	16,22 - 17,22
2	8,67 - 9,67	14,84 - 15,84
3	7,73 - 8,73	12,98 - 13,98
4	6,97 - 7,97	11,84 - 12,84

Bảng 3 - Bề dày thành kép

Kích cỡ	Nắp (mm)	Thân (mm)
0	0,187 - 0,223	0,177 - 0,213
1	0,182 - 0,218	0,175 - 0,211
2	0,180 - 0,216	0,173 - 0,209
3	0,178 - 0,214	0,170 - 0,206
4	0,176 - 0,212	0,164 - 0,200

Ghi chú: Đo ở vị trí cách 3 mm từ đầu cắt của vỏ nang.

Khối lượng trung bình

Vỏ nang có nhiều loại với kích cỡ khác nhau. Kích cỡ vỏ nang được quy định theo số trong Bảng 4, có ký hiệu từ số 0 đến số 4, đó là các kích cỡ vỏ nang thông dụng. Những quy định đối với vỏ nang có kích cỡ khác có thể theo sự thỏa thuận của nhà sản xuất vỏ nang và người sử dụng vỏ nang, được sự đồng ý của cơ quan có thẩm quyền.

Tiến hành: Cân 100 vỏ nang và xác định khối lượng trung bình của một vỏ nang. Kết quả được đánh giá dựa vào Bảng 4.

Bảng 4 - Khối lượng trung bình của vỏ nang

Vỏ nang số (Kích cỡ)	Khối lượng danh định của vỏ nang (mg)	Giới hạn cho phép (%)
0	96	± 10
1	76	± 10
2	63	± 10
3	50	± 10
4	40	± 10

Chú ý: Để đảm bảo chất lượng của vỏ nang không bị ảnh hưởng bởi nhiệt độ và độ ẩm, đặt vỏ nang trong điều kiện nhiệt độ 25 ± 2 °C và độ ẩm 50 ± 5 % ít nhất 12 h trước khi tiến hành phép thử Khối lượng trung bình.

Định tính

Đun sôi một vỏ nang trong 20 ml *nước*, để nguội và ly tâm. Lấy dịch lỏng phía trên (dung dịch A) để thử các phản ứng sau:

A. Thêm 1 ml *dung dịch acid picric bão hòa (TT)* vào 5 ml dung dịch A, xuất hiện tủa màu vàng chanh.

B. Thêm 1 ml *dung dịch tanin 5 % (TT)* vào 5 ml dung dịch A, xuất hiện tủa.

pH

Dung dịch S: Hòa tan khoảng 1,0 g vỏ nang trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* ở khoảng 55 °C, pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi và giữ dung dịch ở nhiệt độ này để tiến hành phép thử.

Dung dịch S có pH từ 3,8 đến 7,6 (Phụ lục 6.2).

Độ rã

Không được quá 15 min (Phụ lục 11.6). Dùng đĩa.

Lưu huỳnh dioxyd

Không được quá 200 phần triệu.

Dung dịch thử: Hòa tan 5,0 g vỏ nang trong 150 ml *nước* nóng trong bình cầu đáy tròn, cổ dài. Thêm 5 ml *acid phosphoric (TT)* và 1 g *natri bicarbonat (TT)*, ngay lập tức nối bình với ống ngưng (chú ý: Có thể giảm bọt bằng cách thêm một vài giọt chất chống tạo bọt thích hợp, ví dụ như dầu silicon). Tiến hành cất lấy 50 ml. Hứng dịch cất vào phía dưới bề mặt của 15 ml *dung dịch iod 0,1 N (TT)*. Pha loãng dung dịch thu được với *nước* vừa đủ 100,0 ml. Bốc hơi trên cách thủy 50,0 ml dung dịch, thỉnh thoảng thêm *nước* và tiếp tục bốc hơi cho đến khi dung dịch gần như không màu. Pha loãng dung dịch này với *nước* thành 40 ml, trung hòa bằng *acid hydrocloric (TT)*, lọc nếu cần. Chuyển dung dịch thu được vào ống Nessler, thêm 2 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 10 ml *dung dịch sulfat mẫu 1000 phần triệu SO_4 (TT)* với *nước* thành 100,0 ml. Hút 7,5 ml dung dịch thu được chuyển vào ống Nessler, pha loãng với *nước* thành 40 ml, thêm 2 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*, trộn đều.

Tiến hành: Thêm vào mỗi ống chứa dung dịch thử và ống chứa dung dịch đối chiếu 5 ml *dung dịch bari clorid 25 %*, pha loãng với *nước* thành 50 ml, để yên 10 min và quan sát độ đục bằng cách nhìn từ trên xuống trên nền đen.

Ống chứa dung dịch thử không được đục hơn ống chứa dung dịch đối chiếu.

Arsen

Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Cân chính xác 5,0 g vỏ nang, thêm 10 ml *nước*, để yên trong 1 h. Làm ẩm để hòa tan, thêm 10 ml *acid hydrocloric (TT)* và một lượng *dung dịch brom (TT)* hơi dư. Thêm 2 ml *dung dịch acid hydrocloric thiếc hóa (TT)*, đun hồi lưu trên cách thủy sôi trong 1 h, để nguội. Dùng *nước* để

chuyển dung dịch thu được sang bình định mức 100 ml, thêm *nước* tới vạch, lắc đều. Lấy 10 ml dung dịch tiến hành thử theo phương pháp A.

Cắn sau khi nung

Không được quá 7,0 %.

Cân chính xác 5,0 g vỏ nang, thêm 1,5 g đến 2 g dầu parafin (để tránh mất mẫu do trương nở) và đốt đến khi không còn khói, nung ở nhiệt độ 550 °C đến khối lượng không đổi.

Kim loại nặng

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy cắn thu được trong phép thử "Cắn sau khi nung". Thêm 2 ml *acid hydrocloric (TT)* và 0,5 ml *acid nitric (TT)*, bốc hơi trên cách thủy tới khô. Thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 N (TT)* và 15 ml *nước* vào cắn thu được, làm ẩm trong vài min. Lọc và rửa bằng *nước* để thu được 100,0 ml dịch lọc. Pha loãng 20,0 ml dịch lọc thành 25,0 ml với *nước*.

Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 12,5 % đến 16,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 105 °C).

Giới hạn nhiễm khuẩn

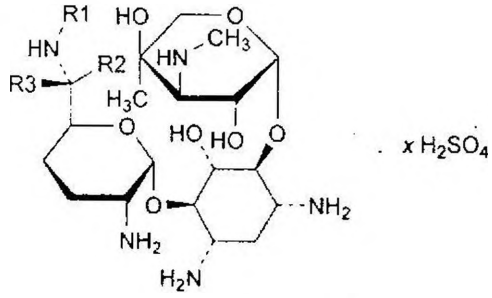
Đạt yêu cầu về giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6, phương pháp đĩa thạch).

Bảo quản

Vỏ nang bảo quản tránh ẩm, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

GENTAMICIN SULFAT

Gentamicini sulfas



Gentamicin	R_1	R_2	R_3
C_1	CH_3	CH_3	H
C_2	CH_3	H	H
C_{1a}	H	H	H
C_{2a}	H	H	CH_3

Gentamicin sulfat là muối sulfat hoặc hỗn hợp muối sulfat của kháng sinh được sản xuất bởi *Micromonospora purpurea*. Hàm lượng không được ít hơn 590 µg gentamicin trong 1 mg, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm. Dễ tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

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 gentamicin sulfat chuẩn.

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

pH

Từ 3,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng

Từ +107° đến +121°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chế phẩm nồng độ 10 mg/ml trong *nước* để đo.

Thành phần gentamicin

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 5,5 g *natri heptansulfonat (TT)* trong hỗn hợp gồm 50 ml *acid acetic băng (TT)*, 250 ml *nước* và 700 ml *methanol (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Hút 10,0 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml *methanol (TT)* và 4 ml *thuốc thử phthalaldehyd (TT)*; trộn đều và pha loãng thành 25,0 ml với *methanol (TT)*. Đun nóng hỗn hợp thu được trong cách thủy ở 60 °C trong 15 min, làm nguội đến nhiệt độ phòng. Nếu dung dịch thử không dùng ngay, làm lạnh ở nhiệt độ 0 °C và sử dụng trong vòng 4 h kể từ khi chuẩn bị dung dịch.

Dung dịch đối chiếu: Cân 0,10 g gentamicin sulfat chuẩn, tiến hành tương tự như phần chuẩn bị dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm đến 12,5 cm × 4,6 mm đến 5 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 330 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Thứ tự rửa giải: Gentamicin C_1, gentamicin C_{1a}, gentamicin C_{2a}, gentamicin C_2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa hai pic bất kỳ ít nhất là 1,25. Hệ số phân bố khối lượng của pic gentamicin C_1 từ 2 đến 7. Số đĩa lý thuyết tính trên pic gentamicin C_2 không được nhỏ hơn 1200 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của gentamicin C_1, gentamicin C_{1a}, gentamicin C_{2a}, gentamicin C_2 trong chế phẩm theo công thức sau:

$$100\ r_t / r_s$$

Trong đó: r_i là diện tích pic của từng loại gentamicin trên sắc ký đồ của dung dịch thử.
r_s là tổng diện tích pic của 4 loại gentamicin.

Giới hạn:
Gentamicin C_1: Từ 25 % đến 50 %.
Gentamicin C_{1a}: Từ 10 % đến 35 %.
Tổng hàm lượng gentamicin C_{2a} và gentamicin C_2: Từ 25 % đến 55 %.

Methanol
Không được quá 1,0 %.
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Dung dịch chuẩn nội: Pha loãng 2,5 ml *n-propanol (TT)* thành 500 ml bằng *nước* và trộn đều. Dung dịch chuẩn nội chứa 0,50 % (tt/tt) n-propanol.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng hỗn hợp 1,25 ml *methanol (TT)* và 1,25 ml *n-propanol (TT)* thành 500 ml bằng *nước* và trộn đều. Dung dịch chứa 0,25 % (tt/tt) methanol và 0,25 % (tt/tt) n-propanol.
Dung dịch kiểm tra: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong 2,0 ml *nước*.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong 1,0 ml dung dịch chuẩn nội và thêm 1,0 ml *nước*, trộn đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (1,5 m × 4 mm) được nhồi các hạt *copolymer ethylvinylbenzen-divinylbenzen*, có diện tích bề mặt từ 500 m^2/g đến 600 m^2/g và đường kính lỗ xốp trung bình 0,0075 µm.
Khí mang: *Nitrogen dùng cho sắc ký.*
Tốc độ dòng: Từ 30 đến 40 ml/min.
Nhiệt độ cột: Duy trì ở nhiệt độ không đổi từ 120 °C đến 140 °C.
Nhiệt độ buồng tiêm và detector: Duy trì ở nhiệt độ không đổi và cao hơn nhiệt độ cột ít nhất 50 °C.
Detector: Ion hóa ngọn lửa.
Thể tích tiêm: 2 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa hai pic n-propanol và pic methanol ít nhất là 1,0.
Tiến hành sắc ký với dung dịch kiểm tra, nếu xuất hiện pic tương ứng với n-propanol, đo diện tích pic đáp ứng để hiệu chỉnh diện tích pic n-propanol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, ghi lại diện tích pic của n-propanol và methanol. Tính hàm lượng phần trăm methanol trong chế phẩm theo công thức sau:

$$(R_u/R_s)\times(C_s/C_u)\times D\times F$$

Trong đó:
R_u là tỷ lệ diện tích pic methanol và diện tích pic n-propanol (đã hiệu chỉnh, nếu cần, bằng cách trừ đi diện tích của pic tương ứng với n-propannol quan sát được trên sắc ký đồ của dung dịch kiểm tra) thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử.
R_s là tỷ lệ diện tích pic methanol và diện tích pic n-propanol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
C_s là nồng độ phần trăm methanol trong dung dịch đối chiếu.
C_u là nồng độ chế phẩm trong dung dịch thử (mg/ml).
D là khối lượng riêng của methanol (g/ml).
F là hệ số chuyển đổi, 1000 mg/g.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 18,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,0 g; 110 °C, trong chân không áp suất không quá 5 mmHg, 3 h).

Tro sulfat
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 0,50 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,71 EU/mg (Phụ lục 13.2).
Nếu chế phẩm dùng để sản xuất thuốc tiêm mà trong quy trình không có giai đoạn tiến hành loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

Thử vô khuẩn
Tiến hành thử theo phương pháp màng lọc (Phụ lục 13.7).
Nếu trên nhãn ghi vô khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

Định lượng
Tiến hành xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp vi sinh vật (Phụ lục 13.9).

Bảo quản
Trong bao bì kín. Nếu chế phẩm vô khuẩn, đựng trong đồ bao gói kín và đảm bảo vô khuẩn.

Nhãn
Phải ghi rõ nếu chế phẩm vô khuẩn và không có nội độc tố vi khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Chế phẩm
Kem thuốc, thuốc nhỏ mắt, thuốc tiêm, thuốc mỡ.

THUỐC NHỎ MẮT GENTAMICIN
Collyrium Gentamicini

Thuốc nhỏ mắt gentamicin là dung dịch vô khuẩn của gentamicin sulfat trong nước, có thể có thêm tá dược thích hợp. 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 gentamicin từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

pH
6,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Định tính

A. Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Sau khi lắc đều và để tách lớp, lấy lớp dưới của hỗn hợp đồng thể tích *cloroform - amoniac - methanol.*

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan gentamicin sulfat trong *nước* để thu được dung dịch có nồng độ 1 mg/ml.

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chế phẩm với *nước* để thu được dung dịch có nồng độ gentamicin sulfat khoảng 1 mg/ml.

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt 20 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Để khô vết chấm. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều cao của bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Phát hiện vết trên hơi iod hoặc phun *dung dịch ninhydrin 0,3 % trong ethanol (TT)* và sấy bản mỏng ở nhiệt độ 105 °C trong 5 min. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có 3 vết chính tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với 3 vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Trong phần Thành phần của gentamicin sulfat, trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, thời gian lưu của 4 pic chính phải tương đương với thời gian lưu của 4 pic chính trên sắc ký thu được từ dung dịch chuẩn.

Thành phần của gentamicin sulfat

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Pha dung dịch *natri heptansulfonat monohydrat* 0,025 M trong hỗn hợp dung môi: *Methanol - nước - acid acetic băng* (70 : 25 : 5).

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch gentamicin sulfat chuẩn 0,065 % trong *nước*. Lấy 10 ml dung dịch thu được cho vào bình định mức dung tích 25 ml, thêm 5 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ. Thêm vào hỗn hợp 4 ml *thuốc thử phthalaldehyd (TT)*, trộn đều. Bổ sung *methanol (TT)* tới định mức. Đun nóng 60 °C trong cách thủy 15 min, để nguội. Nếu dung dịch không dùng ngay, cần bảo quản lạnh ở 0 °C và sử dụng trong vòng 4 h.

Dung dịch thử: Chuẩn bị như dung dịch chuẩn, nhưng thay 10 ml dung dịch gentamicin sulfat chuẩn bằng 10 ml chế phẩm thử đã được pha loãng với *nước* để thu được dung dịch có nồng độ tương đương 0,045 % gentamicin.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm đến 12,5 cm × 4,6 mm đến 5,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 330 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, thời gian lưu của gentamicin C_2 từ 10 min đến 20 min và các pic được tách hoàn toàn với các thời gian lưu tương đối so với gentamicin C_2 (gentamicin C_2: 1,00) như sau: Thuốc thử: 0,13; gentamicin C_1: 0,27; gentamicin C_{1a}: 0,65; gentamicin C_{2a}: 0,85.

Điều chỉnh độ nhạy để chiều cao pic của gentamicin C_1 chiếm khoảng 75 % thang đo. Kẻ một đường ngang trên sắc ký đồ nối chân các pic, đo chiều cao của mỗi pic. Cũng tiến hành như vậy với dung dịch thử. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa các pic của gentamicin C_{2a} và C_2 không nhỏ hơn 1,3.

Từ chiều cao của các pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và các tỷ lệ thành phần tương ứng đã biết trong dung dịch chuẩn, tính được tỷ lệ các thành phần C_1, C_{1a}, C_{2a} và C_2 trong chế phẩm thử theo cách tính trong phần Thành phần gentamicin trong chuyên luận Gentamicin sulfat.

Các tỷ lệ phải nằm trong giới hạn sau:

Gentamicin C_1: 25,0 % đến 50,0 %.

Gentamicin C_{1a}: 10,0 % đến 35,0 %.

Gentamicin C_2 + C_{2a}: 25,0 % đến 55,0 %.

Định lượng

Theo phương pháp "Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục 13.9).

Tính hàm lượng gentamicin trong thuốc nhỏ mắt, 1 mg gentamicin base tương ứng với 1000 UI.

Bảo quản

Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

0,3 %.

THUỐC TIÊM GENTAMICIN

Injectio Gentamicini

Thuốc tiêm gentamicin là dung dịch vô khuẩn chứa gentamicin sulfat 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:

Hàm lượng gentamicin, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

pH

3,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi: Sau khi lắc đều và để tách lớp, lấy lớp dưới của hỗn hợp đồng thể tích *amoniac - cloroform - methanol.*

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg gentamicin sulfat chuẩn trong 10 ml *nước*.

Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm với *nước* để được dung dịch chứa khoảng 1 mg gentamicin sulfat trong 1 ml.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 20 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Sau khi triển khai dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy ra để khô ngoài không khí. Phát hiện vết trong hơi iod hoặc phun *dung dịch ninhydrin trong ethanol (TT)* và sấy bản mỏng ở 105 °C trong 5 min. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có ba vết chính có cùng giá trị R_f và màu sắc với ba vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
B. Trong phần Thành phần của gentamicin sulfat, thời gian lưu của 4 pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương đương với thời gian lưu của 4 pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu.

Thành phần của gentamicin sulfat
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Pha dung dịch *natri heptansulfonat monohydrat* 0,025 M trong hỗn hợp: *Methanol - nước - acid acetic băng* (70 : 25: 5).
Dung dịch chuẩn: Thêm 5 ml *methanol (TT)* vào 10 ml dung dịch gentamicin sulfat chuẩn có nồng độ 0,065 %, lắc đều và thêm 4 ml *thuốc thử phthalaldehyd (TT)*, lắc đều và thêm *methanol (TT)* vừa đủ 25 ml. Đun trong cách thủy ở 60 °C, trong 15 min, để nguội. Nếu dung dịch không dùng ngay, để lạnh ở 0 °C và sử dụng trong vòng 4 h.
Dung dịch thử: Cũng chuẩn bị như trên nhưng thay 10 ml dung dịch gentanicin sulfat chuẩn bằng 10 ml dung dịch thử có nồng độ khoảng 0,045 % gentamicin.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm đến 12,5 cm × 4,6 mm đến 5 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (cột ODS Hypersil là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 330 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, thời gian lưu của gentamicin C_2 từ 10 đến 20 min và các pic được tách hoàn toàn với các thời gian lưu tương đối (so với gentamicin C_2: 1,00) như sau: Thuốc thử: 0,13; gentamicin C_1: 0,27; gentamicin C_{1a}: 0,65; gentamicin C_{2a}: 0,85.
Điều chỉnh độ nhạy để chiều cao pic của gentamicin C_1 chiếm khoảng 75 % của thang đo. Kẻ một đường ngang trên sắc ký đồ nối chân các pic, đo chiều cao của mỗi pic. Cũng tiến hành như vậy với dung dịch thử. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa các pic của gentamicin C_{2a} và C_2 không nhỏ hơn 1,3.
Từ chiều cao của các pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và các tỷ lệ thành phần tương ứng đã biết trong dung dịch chuẩn, tính được tỷ lệ các thành phần C_1, C_{1a}, C_{2a}, C_2 trong chế phẩm thử theo cách tính ở mục Thành phần gentamicin trong chuyên luận Gentamicin sulfat.
Các tỷ lệ phải nằm trong giới hạn sau:
Gentamicin C_1: 25,0 % đến 50,0 %.
Gentamicin C_{1a}: 10,0 % đến 35,0 %.
Gentamicin C_2 + C_{2a}: 25,0 % đến 55,0 %.

Nội độc tố vi khuẩn
Tiến hành theo chuyên luận "Phép thử nội độc tố vi khuẩn" (Phụ lục 13.2).
Pha loãng dung dịch tiêm nếu cần thiết với nước BET để có nồng độ tương đương khoảng 10 mg gentamicin/ml (Dung dịch A). Giới hạn nồng độ nội độc tố vi khuẩn của dung dịch A là 16,7 EU trong 1 ml. Tiến hành phép thử sử dụng giá trị pha loãng cực đại của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

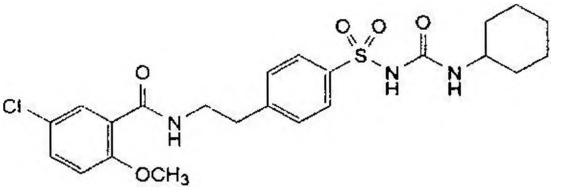
Định lượng
Tiến hành theo chuyên luận "Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục 13.9).
Hoạt lực lý thuyết của gentamicin là 1000 đơn vị (IU) trong 1 mg.

Bảo quản
Để ở nơi mát, không quá 25 °C.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
80 mg/2 ml; 40 mg/1 ml và 40 mg/2 ml.

GLIBENCLAMID
Glibenclamidum



$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ P.t.l: 494,0

Glibenclamid là 1-[[4-[2-[(5-cloro-2-methoxy-benzoyl)-amino]ethyl]phenyl]sulphonyl]-3-cyclohexylure, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hay gần như trắng.
Thực tế không tan trong nước, ít tan trong methylen clorid, hơi tan trong ethanol 96 % và methanol.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, B.
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 glibenclamid chuẩn. Nếu phổ thu được của mẫu chuẩn và mẫu thử khác nhau thì làm ẩm riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn với *methanol (TT)*, nghiền nhỏ, sấy khô ở 100 °C đến 105 °C và đo lại phổ hồng ngoại.

B. Điểm chảy: Từ 169 °C đến 174 °C (Phụ lục 6.7).
C. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *methanol (TT)*, nếu cần lắc siêu âm, và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Lấy 10,0 ml dung dịch này thêm 1,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 10,3 %* và pha loãng thành 100,0 ml với *methanol (TT)*. Đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm. Phổ thu được có các hấp thụ cực đại ở bước sóng 300 nm và 275 nm. Giá trị A (1 %, 1 cm) tương ứng là 61 đến 65 và 27 đến 32.
D. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Ethanol 96 % - acid acetic băng - cyclohexan - methylen clorid* (5 : 5 : 45 : 45).
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp đồng thể tích *methanol (TT)* và *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg glibenclamid chuẩn trong hỗn hợp đồng thể tích *methanol (TT)* và *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng hỗn hợp 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 khoảng 10 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
E. Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 2 ml *acid sulfuric (TT)*. Dung dịch không màu và có huỳnh quang xanh lam dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Thêm 0,1 g *cloral hydrat (TT)* vào dung dịch, lắc cho tan. Trong vòng 5 min, dung dịch có màu vàng đậm và sau khoảng 20 min màu nâu nhẹ xuất hiện.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Trộn 20 ml *dung dịch triethylamin* (vừa mới được cất lại) *10,18 %* được điều chỉnh về pH 3,0 bằng *acid phosphoric (TT)* và 50 ml *acetonitril (TT)*, pha loãng thành 1000 ml với *nước*.
Pha động B: *Pha động A - nước - acetonitril* (20 : 65 : 915).
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Chuẩn bị ngay trước khi dùng.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg tạp chất chuẩn A của glibenclamid và 5,0 mg tạp chất chuẩn B của glibenclamid trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với *methanol (TT)*. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg gliclazid chuẩn trong *methanol (TT)*, thêm 2 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100 ml với *methanol (TT)*. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml với *methanol (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm).
Nhiệt độ cột: 35 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 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 - 15	45	55
15 - 30	45 → 5	55 → 95
30 - 40	5	95
40 - 41	5 → 45	95 → 55
41 - 55	45	55

Thời gian lưu tương đối so với glibenclamid (thời gian lưu khoảng 5 min) của tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất B khoảng 0,6.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa hai pic glibenclamid và gliclazid không được nhỏ hơn 5,0.
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 diện tích pic tương ứng trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Diện tích của pic tương ứng với tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào khác không được lớn hơn diện tích pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %); không quá hai pic tạp chất này có diện tích lớn hơn một nửa diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).
Tổng diện tích các pic tạp chất khác, trừ tạp chất A và B, không được lớn hơn 2,5 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 5-cloro-2-methoxy-*N*-[2-(4-sulphamoylphenyl)ethyl] benzamid
Tạp chất B: Methyl [[4-[2-[(5-cloro-2-methoxybenzoyl)amino] ethyl]phenyl]sulphonyl]carbamat.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm, tiến hành thử theo phương pháp 4. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 100 ml *ethanol 96 % (TT)* bằng cách làm nóng. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*; dùng 1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* làm chỉ thị cho đến khi màu hồng xuất hiện.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương ứng với 49,40 mg $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$.

Bảo quản
Trong lọ nút kín.

Loại thuốc
Thuốc chống đái tháo đường.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN GLIBENCLAMID
Tabellae Glibenclamidi

Là viên nén chứa glibenclamid.
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 glibenclamid, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.
B. Trong phép thử Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có vị trí, kích thước tương đương với vết chính 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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: Cloroform - cyclohexan - ethanol (96 %) - acid acetic băng (45 : 45 : 5 : 5).
Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với 20 mg glibenclamid, chiết 4 lần, mỗi lần với 5 ml hỗn hợp *diclorometan - aceton* (2 : 1). Tập trung dịch chiết, bốc hơi đến khô ở nhiệt độ không quá 40 °C, áp suất 2 kPa. Hòa tan cắn trong 4 ml hỗn hợp đồng thể tích *cloroform (TT)* và *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch glibenclamid chuẩn nồng độ 0,01 % trong hỗn hợp đồng thể tích *cloroform (TT)* và *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch glibenclamid chuẩn nồng độ 0,5 % trong hỗn hợp đồng thể tích *cloroform (TT)* và *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. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử không được có vết phụ nào đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch chứa 0,8134 % *dinatri hydrophosphat khan (TT)* và 0,1350 % *kali dihydrophosphat (TT)*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,1 M (TT) đã được chỉnh pH 3,0 bằng acid phosphoric đậm đặc - acetonitril (40 : 60).
Dung dịch thử: Lấy một phần môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan glibenclamid chuẩn trong một lượng tối thiểu *methanol (TT)* và pha loãng với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ tương đương dung dịch thử.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Spherisorb ODS là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Tiêm lần lượt dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ hòa tan dựa vào diện tích pic glibenclamid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ của glibenclamid chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng glibenclamid, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Độ đồng đều hàm lượng
Viên nén chứa 5 mg glibenclamid hoặc ít hơn phải đáp ứng yêu cầu phép thử độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2).
Dung dịch thử: Nghiền một viên, thêm hỗn hợp 2,0 ml *nước* và 20,0 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm cho đến khi phân tán đều. Lọc qua màng lọc 0,2 µm (Anatop LC là thích hợp).
Dung dịch chuẩn: Thêm 2,0 ml *nước* vào 20,0 ml dung dịch glibenclamid chuẩn 0,025 % trong *methanol (TT)*, trộn và siêu âm cho đến khi phân tán đều, lọc qua màng lọc 0,2 µm (Anatop LC là thích hợp).
Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký và cách tiến hành như mô tả ở phần Định lượng.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 1,36 % được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (47 : 53).

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 5 mg glibenclamid, thêm hỗn hợp 2,0 ml *nước* và 20,0 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm cho đến khi có sự phân tán đều. Lọc qua màng lọc 0,2 µm (Anatop LC là thích hợp).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 50 mg glibenclamid chuẩn trong 10 ml *methanol (TT)* bằng cách lắc siêu âm 20 min, thêm *methanol (TT)* vừa đủ 50,0 ml, pha loãng 4 lần dung dịch thu được với *methanol (TT)*. Lấy 20,0 ml dung dịch này thêm 2,0 ml *nước (TT)*, trộn đều, lọc qua màng lọc 0,2 µm (Anatop LC là thích hợp).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Spherisorb ODS 1 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 300 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng glibenclamid, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, dựa vào diện tích pic glibenclamid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ của glibenclamid chuẩn.

Bảo quản

Ở nhiệt độ phòng, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng

2,5 mg; 5 mg.

VIÊN NÉN GLIBENCLAMID VÀ METFORMIN

Tabellae Glibenclamidi et Metformini

Viên nén glyburid và metformin

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa glibenclamid và metformin 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 glibenclamid, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong mục Định lượng glibenclamid, 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 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn glibenclamid.

B. Trong mục Định lượng metformin hydroclorid, 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 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn metformin hydroclorid.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Glibenclamid

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml *dung dịch acid boric và kali clorid 0,05 M* được chuẩn bị bằng cách hòa tan 3,09 g *acid boric (TT)* và 3,73 g *kali clorid (TT)* trong khoảng 250 ml *nước*. Chỉnh pH đến 9,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Xác định lượng glibenclamid hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch đệm amoni phosphat - acetonitril (50 : 50), điều chỉnh đến pH 5,3 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung dịch đệm amoni phosphat: Hòa tan 28,8 g *amoni dihydrophosphat (TT)* trong *nước* và pha loãng với *nước* vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch thử: Lấy một phần môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Lọc lại qua màng lọc 0,45 µm hoặc 1 µm.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 25 mg glibenclamid chuẩn vào bình định mức 100 ml. Thêm 20 ml *acetonitril (TT)*, lắc siêu âm để hòa tan. Thêm môi trường hòa tan vừa đủ, lắc đều. Pha loãng dung dịch này với môi trường hòa tan để có nồng độ tương đương dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 200 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, số đĩa lý thuyết xác định trên pic glibenclamid không ít hơn 5000. Hệ số đối xứng của pic từ 0,8 đến 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2 %.

Tiêm các dung dịch thử. Từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ của glibenclamid chuẩn, tính hàm lượng glibenclamid đã hòa tan trong mỗi viên.

Yêu cầu: Không ít hơn 85 % (Q) glibenclamid, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Metformin hydroclorid

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml *dung dịch đệm phosphat 0,05 M pH 6,8*.

Dung dịch đệm phosphat 0,05 M pH 6,8: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, chỉnh pH đến 6,8 ± 0,1 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,2 M*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch thử: Lấy một phần môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Lọc lại qua màng lọc 0,45 µm hoặc 1 µm. Pha loãng (nếu cần) bằng môi trường hòa tan.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch metformin hydroclorid chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương nồng độ của dung dịch thử.
Đo độ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của các dung dịch trên ở bước sóng cực đại khoảng 232 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Từ độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_4H_{11}N_5.HCl$ của metformin hydroclorid chuẩn, tính lượng metformin hydroclorid đã hòa tan trong mỗi viên.
Yêu cầu: Không ít hơn 85 % (Q) metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều hàm lượng glibenclamid (Phụ lục 11.2)
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung môi pha mẫu, dung dịch đệm amoni phosphat, dung dịch chuẩn, pha động và *điều kiện sắc ký* như mô tả ở mục Định lượng glibenclamid.
Dung dịch thử: Cho 1 viên vào bình định mức 100 ml, thêm 2 ml *nước*, lắc cho viên rã hoàn toàn. Thêm 70 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm khoảng 30 min. Để nguội và thêm dung môi pha mẫu vừa đủ, lắc đều. Ly tâm với tốc độ 3000 r/min trong 10 min, sử dụng lớp dịch trong phía trên. Pha loãng dung dịch thu được (nếu cần) với dung môi pha mẫu để có nồng độ glibenclamid khoảng 0,025 mg/ml. Tiến hành lặp lại với 9 viên nữa.
Cách tiến hành: Tiêm lần lượt các dung dịch chuẩn và dung dịch thử, ghi lại sắc ký đồ. Từ diện tích pic thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ của glibenclamid chuẩn, tính hàm lượng glibenclamid, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, trong mỗi viên.

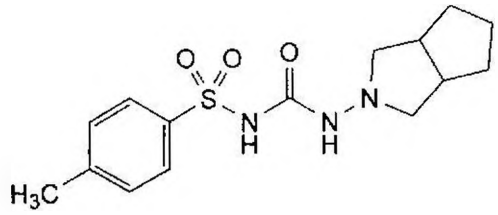
Định lượng
Glibenclamid
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (1 : 1).
Dung dịch đệm amoni phosphat: Hòa tan 28,8 g *amoni dihydrophosphat (TT)* trong *nước* và pha loãng với *nước* vừa đủ 1000 ml.
Pha động: Dung dịch đệm amoni phosphat - acetonitril (60 : 40), điều chỉnh đến pH 5,3 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 25 mg glibenclamid chuẩn vào bình định mức 100 ml. Thêm 50 ml *acetonitril (TT)*, lắc siêu âm để hòa tan. Thêm *nước* vừa đủ, lắc đều. Pha loãng dung dịch này với dung môi pha mẫu để có nồng độ chính xác khoảng 0,025 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 viên (loại bỏ lớp bao nếu cần), xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với 2,5 mg glibenclamid vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm khoảng 70 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm khoảng 30 min để hòa tan. Thêm dung môi pha mẫu vừa đủ, lắc đều. Ly tâm với tốc độ 3000 r/min trong 10 min, sử dụng lớp dịch trong phía trên.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.
Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.
Thể tích tiêm: 100 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch chuẩn. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,5 %. Số đĩa lý thuyết xác định trên pic glibenclamid không ít hơn 3000.
Tiêm dung dịch thử. Từ diện tích pic thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ của glibenclamid chuẩn, tính hàm lượng glibenclamid, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, trong chế phẩm.
Metformin hydroclorid
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung môi pha mẫu: Dung dịch *acetonitril (TT)* 2,5 % (theo thể tích) trong *nước*.
Dung dịch đệm: Hòa tan 1,0 g *natri heptansulfonat (TT)* và 1,0 g *natri clorid (TT)* trong 1800 ml *nước*. Chỉnh pH đến 3,85 bằng *dung dịch acid phosphoric 0,06 M*. Thêm *nước* vừa đủ 2000 ml, trộn đều.
Pha động: Dung dịch đệm - acetonitril (90 : 10). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.
Dung dịch chuẩn metformin hydroclorid: Pha dung dịch metformin hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu để có nồng độ chính xác khoảng 0,05 mg/ml.
Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thử ở mục định lượng glibenclamid với *nước* để thu được nồng độ metformin hydroclorid khoảng 0,05 mg/ml.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 218 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic metformin hydroclorid từ 0,8 đến 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,5 %.
Tiêm dung dịch thử. Từ diện tích pic thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_4H_{11}N_5.HCl$ của metformin chuẩn, tính hàm lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, trong chế phẩm.

Bảo quản
Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng
Metformin hydroclorid 500 mg và glibenclamid 5 mg;
Metformin hydroclorid 500 mg và glibenclamid 2,5 mg.

GLICLAZID
Gliclazidum



$C_{15}H_{21}N_3O_3S$ P.t.l:323,4

Gliclazid là 1-(hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1H)-yl)-3-[(4-methylphenyl) sulphonyl] ure, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{15}H_{21}N_3O_3S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, hơi tan trong aceton, 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 gliclazid chuẩn.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Triethylamin - acid trifluoroacetic - acetonitril - nước (0,1 : 0,1 : 45 : 55).
Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 23 ml *acetonitril (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 100 ml bằng hỗn hợp *acetonitril - nước* (45 : 55). Pha loãng 10,0 ml dung dịch trên thành 100,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 5 mg chế phẩm và 15 mg tạp chất chuẩn F của gliclazid trong 23 ml *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20 ml bằng hỗn hợp *acetonitril - nước* (45 : 55).
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg tạp chất chuẩn F của gliclazid trong 45 ml *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp *acetonitril - nước* (45 : 55).
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 235 nm.
Tốc độ dòng: 0,9 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp đôi thời gian lưu của gliclazid.
Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của 2 pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải ít nhất bằng 50 % của thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa 2 pic chính trên sắc ký đồ ít nhất là 1,8.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử:
Diện tích của pic tương ứng với pic tạp chất F, không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).
Diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính và pic tạp chất F không được lớn hơn diện tích pic của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).
Tổng diện tích của các pic phụ này không được lớn hơn 2 lần diện tích pic của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).
Bỏ qua các pic có diện tích pic nhỏ hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1).
Ghi chú:
Tạp chất E: 1-[(4-methylphenyl)sulphonyl]-3-(3,3a,4,6a-tetrahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl)ure.
Tạp chất F: 1-(hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl)-3-[(2-methylphenyl)sulphonyl]ure.

Tạp chất B của gliclazid
Không được quá 2 phần triệu.
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 2,5 ml *dimethyl sulfoxid (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng *nước*. Khuấy trong 10 min, để ở 4 °C trong 30 min và lọc.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg tạp chất chuẩn B của gliclazid (2-nitroso-octahydrocyclopenta-[*c*]pyrrol) trong *dimethyl sulfoxid (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lấy 1,0 ml dung dịch này, thêm 12 ml *dimethyl sulfoxid (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (2): Lấy 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1), thêm 12 ml *dimethyl sulfoxyd (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *nước*.
Cách tiến hành: Tiêm 50 µl dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2).
Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với tạp chất B không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

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

Lấy 1,5 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 6. Dùng 1,5 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 0,25 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C; 2 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 0,250 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 32,34 mg $C_{15}H_{21}N_3O_3S$.

Loại thuốc
Chống đái tháo đường.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN GLICLAZID
Tabellae Gliclazidi

Là viên nén chứa gliclazid.
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 gliclazid, $C_{15}H_{21}N_3O_3S$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng khoảng 0,4 g gliclazid với 10 ml *dicloromethan (TT)*, lọc và bay hơi dịch lọc đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của gliclazid.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *đệm phosphat chuẩn pH 7,4 (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. Nếu cần, pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ gliclazid khoảng 12,5 µg/ml.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan 62,0 mg gliclazid chuẩn trong 20 ml *methanol (TT)*, thêm môi trường hòa tan vừa đủ 100,0 ml và pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với môi trường hòa tan.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch ở bước sóng 226 nm và 290 nm trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Hiệu chỉnh độ hấp thụ đo được ở 226 nm bằng cách trừ độ hấp thụ đo được ở 290 nm. Tính hàm lượng gliclazid, $C_{15}H_{21}N_3O_3S$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đã hiệu chỉnh của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ của gliclazid chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng gliclazid, $C_{15}H_{21}N_3O_3S$, 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 trước khi dùng.
Pha động, điều kiện sắc ký, dung môi pha mẫu: Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg gliclazid chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 40 ml *acetonitril (TT)*, lắc để hòa tan. Pha loãng bằng *nước* đến định mức và lắc đều, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Hút chính xác 2,0 ml dung dịch thử vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *dung môi pha mẫu* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này bằng *dung môi pha mẫu* vừa đủ 50,0 ml.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu. Số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 3000.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian rửa giải gấp hai lần thời gian lưu của pic gliclazid.
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của mỗi pic tạp chất không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %). Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn hai lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,4 %).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Chuẩn bị các dung dịch trước khi dùng.
Pha động: Triethylamin - acid trifluoroacetic - acetonitril - nước (0,1 : 0,1 : 40 : 60). Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung môi pha mẫu: Nước - acetonitril (60 : 40).
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 100 mg gliclazid chuyển vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng dung môi pha mẫu đến định mức và lắc đều. Lọc qua giấy lọc. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml và pha loãng bằng dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan chính xác khoảng 10 mg gliclazid chuẩn trong 20 ml *acetonitril (TT)*, sau đó pha loãng với *nước* vừa đủ 50,0 ml.

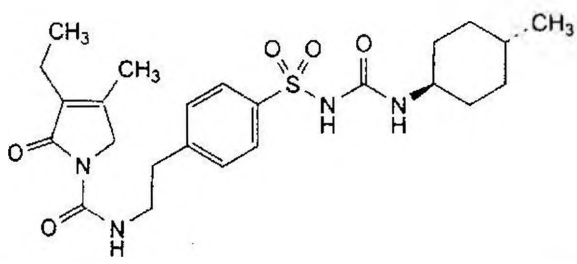
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 235 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic gliclazid và pic tạp chất liền kề (nếu có) không nhỏ hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gliclazid giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %, số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 3000.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng gliclazid, $C_{15}H_{21}N_3O_3S$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ trong gliclazid chuẩn.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng
80 mg.

GLIMEPIRID
Glimepiridum



$C_{24}H_{34}N_4O_5S$ P.t.l: 490,6

Glimepirid là 1-[[4-[2-(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-1-carboxamido)-ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-*trans*-(4-methylcyclohexyl)ure, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột màu trắng hay gần như trắng, đa hình.
Thực tế không tan trong nước, tan trong dimethylformamid, khó tan trong methylen clorid, rất 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 glimepirid chuẩn. Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại ở trạng thái rắn của chế phẩm và của glimepirid chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chất chuẩn trong *dimethylformamid (TT)*, bốc hơi tới khô rồi tiến hành ghi phổ mới của cắn.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Các dung dịch được bảo quản ở nhiệt độ không quá 12 °C và không quá 15 h.
Pha động: Hòa tan 0,5 g *natri dihydrophosphat (TT)* trong 500 ml *nước dùng cho sắc ký (TT)* và điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*. Thêm 500 ml *acetonitril (TT)* vào dung dịch thu được, lắc đều.
Hỗn hợp dung môi: Nước dùng cho sắc ký - acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (1 : 4).
Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan glimepirid chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (có chứa các tạp chất B, C và D) có trong một lọ chuẩn trong 2,0 ml dung dịch thử.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử 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 20,0 mg glimepirid chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
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* (4 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 228 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của glimepirid.
Thời gian lưu tương đối so với glimepirid (thời gian lưu khoảng 17 min): Tạp chất B khoảng 0,2; tạp chất C khoảng 0,3; tạp chất D khoảng 1,1.
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 B với pic của tạp chất C ít nhất là 4,0.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ dung dịch thử:
Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).
Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).
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 (2) (0,10 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất B không được lớn hơn 5 lần 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 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:
Tạp chất B: 3-ethyl-4-methyl-2-oxo-*N*-[2-(4-sulfamoylphenyl) ethyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-1-carboxamid.
Tạp chất C: methyl [[4-[2-[[(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-*1H*-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl] carbamat.
Tạp chất D: 1-[[3-[2-[[(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-(*trans*-4-methylcyclohexyl)ure.
Tạp chất E: 3-ethyl-4-methyl-2-oxo-*N*-[2-(3-sulfamoylphenyl) ethyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-1-carboxamid.
Tạp chất F: methyl [[2-[2-[[(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl] carbamat.
Tạp chất G: methyl [[4-[2-[[(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl] methylcarbamat.
Tạp chất H: 1-[[4-[2-[[(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-(4-methylphenyl)ure.
Tạp chất I: 1-[[2-[2-[[(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-(*trans*-4-methylcyclohexyl)ure.
Tạp chất J: 1-[[4-(2-aminoethyl)phenyl]sulfonyl]-3-(*trans*-4-methylcyclohexyl)ure.

Tạp chất A
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi dùng.
Pha động: Acid acetic khan - 2-propanol - heptan (1 : 100 : 899).
Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 5 ml *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 0,8 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2,0 mg glimepirid chuẩn (có chứa tạp chất A) trong 1 ml *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 4,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 3,0 mm) được nhồi pha tĩnh *diol silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 228 nm.
Tốc độ dòng: 0,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của glimepirid.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo glimepirid chuẩn và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A.
Thời gian lưu tương đối so với glimepirid (thời gian lưu khoảng 14 min) của tạp chất A khoảng 0,9.
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) ít nhất là 2,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất A và H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất A và pic glimepirid.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
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 (1) (0,8 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 1-[[4-[2-[[(3-ethyl-4-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-(*cis*-4-methylcyclohexyl)ure.

Nước
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).
Hoà tan 0,250 g trong *dimethylformamid (TT)* và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi. Tiến hành thử trên 1,0 ml dung dịch thu được, song song tiến hành một mẫu trắng.

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) với các 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).
Tính hàm lượng glimepirid $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ trong glimepirid chuẩn.

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

Loại thuốc
Thuốc điều trị đái tháo đường.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN GLIMEPIRID
Tabellae Glimepiridi

Là viên nén chứa glimepirid.
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 glimepirid, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

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

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Điều kiện sắc ký, pha động, dung môi pha mẫu như mô tả trong phần Định lượng với một số thay đổi như sau:
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với 10 mg glimepirid, làm ẩm bằng 0,5 ml *nước*, thêm 70 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm khoảng 10 min ở nhiệt độ không quá 20 °C. Thêm dung môi pha mẫu vừa đủ 100,0 ml, lắc đều, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Điều kiện sắc ký:
Tốc độ dòng: Điều chỉnh tốc độ dòng sao cho thời gian lưu của glimepirid khoảng 12 min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 6000 và hệ số đối xứng của pic glimepirid không lớn hơn 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử với thời gian chạy bằng 3 lần thời gian lưu của glimepirid.
Nếu xuất hiện pic phụ có thời gian lưu tương đối so với glimepirid khoảng 0,3 thì diện tích của pic này không được lớn hơn 2,6 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Bất kỳ pic phụ nào khác ngoài pic chính và pic phụ nói trên không được có diện tích lớn hơn 0,3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Tổng diện tích các pic phụ ngoài pic chính và pic phụ nói trên không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Tổng diện tích các pic phụ ngoài pic chính không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Bỏ qua các pic có diện tích bằng 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm dinatri hydrophosphat - acid citric pH 7,5 được pha như sau: Thêm *dung dịch acid citric 0,525 %* vào 1000 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,05 M* đến khi thu được dung dịch đệm có pH 7,5.
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 với thể tích tiêm 100 µl.
Dung dịch thử: Lấy một phần môi trường sau khi hòa tan, lọc.
Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch A trong phần Định lượng với môi trường hòa tan để được dung dịch chuẩn có nồng độ glimepirid tương đương với nồng độ trong dung dịch thử.
Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng glimepirid, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều hàm lượng
Viên nén chứa 5 mg glimepirid hoặc ít hơn phải đáp ứng yêu cầu phép thử độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2).
Dung dịch thử: Lấy 1 viên cho vào bình định mức 100 ml, thêm 5 ml *nước* và để đến khi viên rã. Thêm 70 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm khoảng 10 min ở nhiệt độ không quá 20 °C, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến định mức, lắc đều, lọc.
Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch A trong phần Định lượng với dung môi pha mẫu để được dung dịch chuẩn có nồng độ glimepirid tương đương với nồng độ trong dung dịch thử.
Tiến hành theo phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký, pha động, dung môi pha mẫu như mô tả trong phần Định lượng.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 0,5 g *natri dihydrophosphat khan (TT)* trong 500 ml *nước*, thêm 500 ml *acetonitril (TT)*, chỉnh pH đến 3,5 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)*.
Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (4 : 1).
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 4 mg glimepirid và chuyển vào bình định mức 100 ml, làm ẩm bằng 5 ml *nước*, thêm 60 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm khoảng 10 min ở nhiệt độ không quá 20 °C. Thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều, lọc.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg glimepirid chuẩn và chuyển vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm đến khi tan hoàn toàn và thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều (Dung dịch A). Pha loãng 5,0 ml dung dịch A thành 50,0 ml với dung môi pha mẫu.
Dung dịch phân giải: Cân chính xác khoảng 50 mg butyl parahydroxybenzoat và chuyển vào bình định mức 50 ml, hòa tan bằng dung môi pha mẫu và thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến định mức. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, 5,0 ml dung dịch A chuyển vào bình định mức 50 ml, thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 25 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 228 nm.
Tốc độ dòng: Điều chỉnh tốc độ dòng để thời gian lưu của glimepirid khoảng 10 min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic butyl parahydroxybenzoat và glimepirid không nhỏ hơn 6.
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 và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng glimepirid, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, dựa vào diện tích pic glimepirid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ của glimepirid chuẩn.

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

Loại thuốc
Thuốc điều trị đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng
4 mg.

VIÊN NÉN GLIMEPIRID VÀ METFORMIN
Tabellae Glimepiridi et Metformini

Là viên nén chứa glimepirid và metformin hydroclorid. 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 glimepirid, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5$ HCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Trong phần Định lượng, dung dịch thử phải cho hai pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic glimepirid và metformin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan của glimepirid
Môi trường hòa tan: 500 ml *dung dịch natri laurylsulfat 0,5 %.*
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc.
Dung dịch chuẩn gốc glimepirid: Cân chính xác khoảng 20 mg glimepirid và chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 80 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm để hòa tan. Thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng môi trường hòa tan.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 25 mg hoặc 50 mg metformin hydroclorid (tương ứng với viên chứa 250 mg hoặc 500 mg metformin hydroclorid) vào bình định mức dung tích 50 ml, thêm 30 ml môi trường hòa tan, lắc siêu âm để hòa tan. Thêm 5,0 ml hoặc 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc glimepirid (tương ứng với viên chứa 1 mg hoặc 2 mg glimepirid), thêm môi trường hòa tan vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Định lượng glimepirid hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng với Điều kiện sắc ký như ở phần Định lượng.
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, tiến hành sắc ký và ghi lại sắc ký đồ. Trên sắc ký đồ thu được, số đĩa lý thuyết tính theo pic glimepirid không dưới 4000. Hệ số đối xứng của pic glimepirid không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glimepirid từ 6 lần tiêm lặp lại không quá 2,0%.
Tiêm lần lượt các dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Từ diện tích pic glimepirid thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ trong glimepirid chuẩn, tính lượng glimepitid hòa tan trong mỗi viên.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng glimepirid, $C_{24}H_{34}N_4O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Độ hòa tan của metformin
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,68 % được chỉnh đến pH 6,8 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M.*
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng *nước*. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước*.
Đo độ hấp thụ của dung dịch thử ở bước sóng 233 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *nước*. Tính hàm lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5$ HCl, theo A (1 %; 1cm). Lấy 806 là giá trị A (1 %; 1 cm) ở bước sóng 233 nm.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng metformin hydroclorid, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

1-Cyanoguanidin
Pha động: Dung dịch amoni dihydrophosphat 1,7 % được chỉnh pH đến 3,0 bằng *acid phosphoric (TT).*
Dung dịch đối chiếu: Cân chính xác khoảng 10 mg 1-cyanoguanidin và chuyển vào bình định mức 50 ml. Thêm khoảng 30 ml *nước* và lắc siêu âm để hòa tan. Thêm *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 200 ml bằng pha động.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 500 mg metformin hydroclorid và chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm khoảng 80 ml pha động và lắc siêu âm trong 30 min. Để nguội, thêm pha động đến định mức, lắc đều, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *silica gel gắn với các nhóm acid benzen sufonic* (Partisphere 5 µ SCX là phù hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 218 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính ít nhất bằng 50 % thang đo. Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, trên sắc ký đồ thu được, pic tương ứng với 1-cyanoguanidin không được có diện tích pic lớn hơn diện tích pic 1-cyanoguanidin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,02 %).

Độ đồng đều hàm lượng glimepirid
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, dung dịch chuẩn gốc metformin, dung dịch chuẩn gốc glimepirid và dung dịch chuẩn hỗn hợp như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Chuyển một viên nén vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 80 ml pha động, lắc siêu âm khoảng 60 min để hòa tan. Để nguội, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều. Ly tâm với tốc độ 3500 rpm trong 15 min. Pha loãng 5,0 ml dịch trong thành 25,0 ml với pha động, trộn đều. Tiến hành tương tự với 9 viên còn lại.
Cách tiến hành: Tiêm dung dịch chuẩn hỗn hợp, tiến hành sắc ký và ghi lại sắc ký đồ. Thay đổi tỉ lệ pha động nếu cần để đạt được độ thích hợp hệ thống như ở mục Định lượng. Tiêm lần lượt các dung dịch chuẩn hỗn hợp và các dung dịch thử. Từ diện tích pic glimepirid thu được từ dung dịch chuẩn hỗn hợp, dung dịch thử và hàm lượng $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ trong glimepirid chuẩn, tính hàm lượng glimepirid có trong mỗi viên.

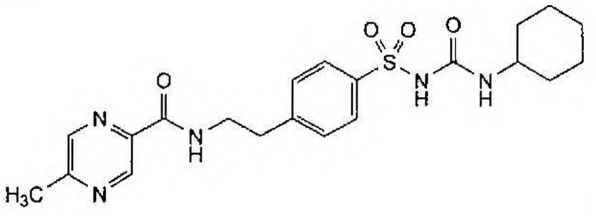
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - dung dịch amoni acetat 0,001 M - triethylamin (500 : 500 : 0,1). Điều chỉnh đến pH 6,1 ± 0,1 với *dung dịch acid acetic 10 %.*
Dung dịch chuẩn gốc metformin: Cân chính xác khoảng 25 mg metformin hydroclorid chuẩn và chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 80 ml pha động và lắc siêu âm để hòa tan. Thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Dung dịch chuẩn gốc glimepirid: Cân chính xác khoảng 20 mg glimepirid chuẩn và chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 80 ml pha động và lắc siêu âm để hòa tan. Thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch chuẩn hỗn hợp: Hút 5,0 ml chuẩn gốc metformin hydroclorid và 5,0 ml hoặc 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc glimepirid (tương ứng với viên chứa 1 mg hoặc 2 mg glimepirid) vào bình định mức dung tích 50 ml, thêm pha động vừa đủ đến vạch.
Dung dịch thử gốc: 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 một viên vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 80 ml pha động và lắc siêu âm khoảng 30 min. Thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều. Ly tâm với tốc độ 3500 rpm trong 15 min.
Dung dịch thử glimepirid: Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử gốc thành 25,0 ml bằng pha động.
Dung dịch thử metformin: Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử gốc thành 100,0 ml bằng pha động. Tiếp tục pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng pha động.
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 229 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành: Tiêm dung dịch chuẩn hỗn hợp, tiến hành sắc ký và ghi lại sắc ký đồ. Trên sắc ký đồ thu được, số đĩa lý thuyết tính theo pic metformin không dưới 2000 và tính theo glimepirid không dưới 4000. Hệ số đối xứng của pic metformin không lớn hơn 2,5 và của glimepirid không lớn hơn 2,0. Độ phân giải giữa pic metformin và glimepirid không dưới 8,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích các pic metformin và glimepirid từ 6 lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.
Tiêm lần lượt các dung dịch chuẩn hỗn hợp và các dung dịch thử. Từ diện tích pic thu được từ dung dịch chuẩn hỗn hợp, các dung dịch thử, hàm lượng $C_4H_{11}N_5.HCl$ trong metformin hydroclorid chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ trong glimepirid chuẩn, tính hàm lượng metformin hydroclorid và glimepirid trong mỗi viên.

Bảo quản
Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Điều trị đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng
Glimepirid/metformin hydroclorid: 1 mg/250 mg; 1 mg/500 mg; 2 mg/250 mg; 2 mg/ 500 mg.

GLIPIZID
Glipizidum



$C_{21}H_{27}N_5O_4S$ P.t.l: 445,5

Glipizid là 1-cyclohexyl-3-[[4-[2-[[(5-methylpyrazin-2-yl) carbonyl]amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]ure, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng.
Thực tế không tan trong nước và ethanol 96 %, rất khó tan trong methylen clorid và aceton, tan trong các dung dịch kiềm loãng.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A.
Nhóm II: B và C.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của glipizid chuẩn.
B. Hòa tan khoảng 2 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100 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 220 nm đến 350 nm. Phổ thu được có các hấp thụ cực đại ở bước sóng 226 nm và 274 nm. Tỷ lệ độ hấp thụ A_{226}/A_{274} từ 2,0 đến 2,4.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Acid formic khan - ethyl acetat - methylen clorid* (25 : 25 : 50).
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp đồng thể tích *methanol (TT)* và *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg glipizid chuẩn trong hỗn hợp đồng thể tích *methanol (TT)* và *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng hỗn hợp 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 khoảng 2/3 bản mỏng. Để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước 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) với điều kiện sắc ký như mô tả trong mục Định lượng.
Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 25 mg chế phẩm vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ để hòa tan và pha loãng tới vạch bằng *dung dịch natri dihydrophosphat 0,1 M (TT)*, lắc đều.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan khoảng 12,5 mg tạp chất A chuẩn của glipizid trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 50 ml với *methanol (TT)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với pha động.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1), điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ thu được ít nhất bằng 25 % thang đo.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và (2) với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic chính.
Giới hạn:
Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).
Diện tích của bất kỳ pic phụ nào, ngoại trừ pic chính và pic tạp chất A, không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Tổng diện tích của tất cả các pic phụ, ngoại trừ pic chính và pic tạp chất A, không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 5-methyl-*N*-[2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl]pyrazin-2-carboxamid.

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 0,2 % (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: *Dung dịch natri dihydrophosphat 0,1 M đã được điều chỉnh đến pH* 6,00 ± 0,05 *bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M - methanol* (55 : 45).
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *methanol (TT)*, pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Hút 5,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 50 ml, thêm 20 ml *methanol (TT)* và pha loãng đến vạch bằng *dung dịch natri dihydrophosphat 0,1 M*.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan 25,0 mg glipizid chuẩn trong *methanol (TT)*, pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Hút 5,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 50 ml, thêm 20 ml *methanol (TT)* và pha loãng đến vạch bằng *dung dịch natri dihydrophosphat 0,1 M*.
Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng glipizid chuẩn và một lượng tạp chất A chuẩn trong *methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ 0,5 mg/ml glipizid và 2,5 µg/ml tạp chất 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 225 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, số đĩa lý thuyết tính trên pic glipizid không được nhỏ hơn 2000 và độ phân giải giữa pic glipizid và pic tạp chất A ít nhất phải bằng 1,5.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch chuẩn.
Tính hàm lượng phần trăm glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, trong

chế phẩm dựa vào diện tích pic glipizid trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ trong glipizid chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc điều trị đái tháo đường.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN GLIPIZID
Tabellae Glipizidi

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa glipizid.
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 glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, 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 G.
Dung môi khai triển: Toluen - ethyl acetat - acid formic 98 % (5 : 3 : 2).
Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg glipizid và chuyển vào ống ly tâm có nút mài, thêm 10 ml *methanol (TT)* và lắc mạnh. Ly tâm, sử dụng lớp dịch trong.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch glipizid chuẩn trong *methanol (TT)* có nồng độ khoảng 1 mg/ml.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Để khô ngoài không khí và triển khai trong bình bão hòa dung môi đến khi dung môi di chuyển được 3/4 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và sấy ở 80 °C trong 30 min. Để nguội, phun *dung dịch natri hypoclorit 0,5 % (TT)* và để khô ngoài không khí. Tiếp tục phun với *ethanol 96 % (TT)*, để khô, phun với hỗn hợp mới pha gồm *dung dịch hồ tinh bột - dung dịch kali iodid 1 %* (1 : 1). Sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho vết chính có cùng R_f và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
B. Trong mục Định lượng, thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic glipizid trên sắc ký đồ dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch được chuẩn bị như sau: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 250 ml *nước*, thêm 77 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,2 M* và 500 ml *nước*. Điều chỉnh pH với *dung dịch natri hydroxyd 0,2 M* hoặc *dung dịch acid hydrocloric 0,2 M* đến pH 6,8 ± 0,1. Pha loãng với *nước* vừa đủ 1000 ml.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch thử: Sau thời gian thử qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, pha loãng bằng môi trường hòa tan nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 10 mg glipizid chuẩn, thêm 5 ml *methanol (TT)* và lắc siêu âm để hòa tan, thêm môi trường hòa tan vừa đủ 100,0 ml, lắc đều. Pha loãng dung dịch thu được bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ glipizid tương đương nồng độ trong dung dịch thử.
Đo độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 276 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, hòa tan từ mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ trong glipizid chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, 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 điều kiện sắc ký, dung dịch đệm, pha động, dung dịch chuẩn được chuẩn bị như mô tả ở mục Định lượng.
Dung dịch thử: Chuyển một viên vào bình định mức thích hợp, thêm dung dịch đệm khoảng một nửa thể tích bình định mức, lắc cơ học khoảng 10 min, để viên rã hết. Thêm tiếp *methanol (TT)* đến khoảng 4/5 thể tích bình định mức, tiếp tục lắc siêu âm khoảng 15 min. Pha loãng với *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều để thu được dung dịch có nồng độ glipizid khoảng 0,05 mg/ml. Lọc. Tiếp tục thực hiện như vậy với 9 viên nữa.
Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Từ diện tích pic glipizid thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ trong glipizid chuẩn, tính hàm lượng $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ trong viên.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Điều kiện sắc ký, pha động, dung dịch đệm như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch chuẩn gốc: Cân chính xác một lượng tạp chất A của glipizid hòa tan trong *methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ 50 µg/ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 20 mg glipizid chuẩn vào bình định mức 200 ml, hòa tan bằng *methanol (TT)*, thêm 2,0 ml dung dịch chuẩn gốc và thêm *methanol (TT)* đến vạch, lắc đều. Pha loãng 25,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch đệm.
Dung dịch thử: Dùng dung dịch thử ở mục Định lượng.

Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, thời gian lưu tương đối của tạp chất A là 0,2 và glipizid là 1,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất A từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 5 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử, từ diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn, nồng độ tạp chất A trong dung dịch chuẩn, tính phần trăm hàm lượng tạp chất A, nếu có, trong viên so với hàm lượng glipizid tìm thấy trong viên ở mục Định lượng. Hàm lượng tạp chất A không được lớn hơn 2,0 %.
Ghi chú:
Tạp chất A: 5-methyl-*N*-[2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl]pyrazin-2-carboxamid.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Hòa tan 13,8 g *natri dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*. Điều chỉnh pH đến 6,0 ± 0,05 bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M*.
Pha động: Dung dịch đệm - methanol (55 : 45). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch của glipizid chuẩn trong *methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 0,1 mg/ml. Pha loãng 25,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml với *dung dịch đệm*.
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 ứng với 5 mg glipizid vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm khoảng 15 min. Pha loãng với *dung dịch đệm* vừa đủ đến vạch, lắc đều, tiếp tục lắc siêu âm khoảng 15 min, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glipizid thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,0 %.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử.
Tính hàm lượng glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, có trong viên dựa vào diện tích pic glipizid thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ trong glipizid chuẩn.

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

Loại thuốc
Thuốc điều trị đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng
5 mg; 10 mg.

VIÊN NÉN GLIPIZID VÀ METFORMIN
Tabellae Glipizidi et Metformini

Là viên nén hoặc viên bao phim chứa glipizid và metformin 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 glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lấy 10 viên (bỏ lớp bao phim, nếu cần), nghiền thành bột mịn và chuyển vào bình nón dung tích 100 ml. Thêm 20 ml *nước* và lắc khoảng 1 h. Lọc, chuyển dịch lọc vào phễu chiết và chiết 2 lần, mỗi lần với 10 ml *cloroform (TT)* trong 5 min. Chuyển dịch chiết cloroform vào cốc có mỏ đã chứa sẵn khoảng 3 g đến 4 g *magnesi sulfat khan (TT)*, khuấy trong 1 min. Lọc, bay hơi dịch lọc dưới áp suất giảm và sấy cắn thu được trong chân không ở 105 °C trong 4 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải có các cực đại hấp thụ tương ứng với phổ hấp thụ hồng ngoại của glipizid chuẩn.
B. Trong mục Định lượng glipizid, thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic glipizid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
C. Trong mục Định lượng metformin hydroclorid, thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic metformin 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 đệm phospha 0,05 M pH 6,8 ± 0,05* được chuẩn bị như sau: Hòa tan 12,96 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 1,66 g *natri hydroxyd (TT)* trong khoảng 400 ml *nước*, thêm *nước* đến vừa đủ 2000 ml. Điều chỉnh pH nếu cần với *dung dịch natri hydroxyd 0,2 M*.
Tốc độ quay: 50 r/m.
Thời gian: 45 min.
Định lượng glipizid hòa tan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch A: Hòa tan 3,4 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong khoảng 800 ml *nước*. Điều chỉnh đến pH 6,0 ± 0,1 với *dung dịch natri hydroxyd 10 M*. Pha loãng với *nước* vừa đủ 1000 ml.
Pha động: Methanol - dung dịch A (52 : 48).
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg glipizid chuẩn vào bình định mức 1000 ml. Thêm 100 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm 5 min để hòa tan. Thêm môi trường hòa tan vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng dung dịch thu

được với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ glipizid tương đương với nồng độ glipizid trong dung dịch thử.

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

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 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glipizid thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính hàm lượng glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, hòa tan dựa vào diện tích pic glipizid trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ trong glipizid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, được hòa tan trong 45 min.

Định lượng metformin hydroclorid hòa tan

Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được (pha loãng nếu cần) ở bước sóng cực đại khoảng 233 nm, sử dụng cốc đo 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, hòa tan từ mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch metformin hydroclorid chuẩn có cùng nồng độ pha trong môi trường hòa tan.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, được hòa tan trong 45 min.

Độ đồng đều hàm lượng glipizid (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký, dung môi pha mẫu, dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn và cách tiến hành như mô tả ở mục Định lượng glipizid.

Dung dịch thử: Chuyển 1 viên vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 50 ml dung môi pha mẫu. Lắc siêu âm 30 min. Sau đó lắc cơ học thêm 30 min nữa để hòa tan. Thêm *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc. Tiếp tục pha loãng với dung môi pha mẫu và *nước* để được dung dịch có tỷ lệ dung môi hữu cơ và nồng độ glipizid tương ứng với dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan của glipizid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký, dung môi pha mẫu, dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn, dung dịch thử và cách tiến hành như mô tả ở mục Định lượng glipizid.

Hàm lượng các tạp chất (nếu có) trên sắc ký đồ của dung dịch thử được tính theo phương pháp chuẩn hóa (Phụ lục 5). Để tính hàm lượng tạp chất A của glipizid (thời gian lưu tương đối 0,92), chia diện tích pic tương ứng cho 1,4.

Giới hạn: Tạp chất A của glipizid không được quá 2,0 %. Các tạp chất khác (rửa giải khoảng sau 8 min) không được quá 0,5 %. Tổng các tạp chất ngoại trừ tạp chất A không được quá 1,0 %. Bỏ qua pic metformin rửa giải trước 8 min. Bỏ qua các pic của mẫu trắng và các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: 5-methyl-*N*-[2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl]pyrazin-2-carboxamid.

Tạp chất liên quan của metformin

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký, dung môi pha mẫu, dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn, dung dịch thử và cách tiến hành như mô tả ở mục Định lượng metformin.

Hàm lượng các tạp chất (nếu có) trên sắc ký đồ của dung dịch thử được tính theo phương pháp chuẩn hóa (Phụ lục 5).

Giới hạn: Mỗi tạp chất không được quá 0,1 %, tổng các tạp chất không được quá 0,5 %. Bỏ qua các pic của mẫu trắng, pic glipizid và các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: Cyanoguanidin.

Định lượng glipizid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 2,6 g *amoni phosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*. Điều chỉnh pH đến 8,0 bằng *amoniac (TT)*.

Dung dịch B: Acetonitril - nước - dung dịch A (5 : 70 : 25).

Dung dịch C: Acetonitril - nước - dung dịch A (50 : 25 : 25).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (60 : 40).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 10 mg glipizid chuẩn và chuyển vào bình định mức màu nâu dung tích 100 ml, thêm 60 ml *acetonitril (TT)*, lắc siêu âm 20 min, thêm *nước* vừa đủ đến vạch và lắc đều. Hút 25,0 ml dung dịch thu được chuyển vào bình định mức màu nâu dung tích 200 ml, thêm 75 ml dung môi pha mẫu và thêm *nước* đến định mức, lắc đều.

Dung dịch phân giải: Cân chính xác khoảng 5 mg tạp chất A chuẩn của glipizid và chuyển vào bình định mức 500 ml, thêm khoảng 250 ml *acetonitril (TT)* và lắc siêu âm 30 min, sau đó thêm *acetonitril (TT)* đến vạch, lắc đều. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 50 ml với dung dịch chuẩn.

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 25 mg glipizid vào bình định mức 500 ml, thêm khoảng 300 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm 30 min sau đó lắc cơ học khoảng 30 min nữa. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều. Hút 25,0 ml dung dịch thu được chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 25 ml dung môi pha mẫu và thêm *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 223 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 như sau:

Thời gian (min)	Dung dịch B (% tt/tt)	Dung dịch C (% tt/tt)
0 - 3	100	0
3 - 18	100 → 0	0 → 100
20	0	100
20 - 22	0 → 100	100 → 0
30	100	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải và dung dịch chuẩn, thời gian lưu tương đối của tạp chất A là 0,92 và của glipizid là 1,0. Độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic glipizid phải lớn hơn 1,2. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glipizid từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn phải nhỏ hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử.
Tính hàm lượng glipizid, $C_{21}H_{27}N_5O_4S$, có trong viên dựa vào diện tích pic glipizid thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{27}N_5O_4S$ trong glipizid chuẩn.

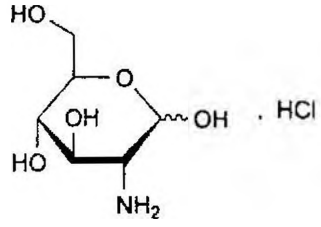
Định lượng metformin hydroclorid
Dung dịch A: Hòa tan 9,41 g *natri hexansulfonat (TT)* trong 1000 ml *nước*. Điều chỉnh pH đến 2,0 bằng *acid trifluoroacetic (TT)* (thu được dung dịch *acid hexansulfonic 50 mM*).
Dung dịch B: Acetonitril - nước (40 : 60).
Pha động: Dung dịch A - dung dịch B - nước (30 : 20 : 50).
Dung môi pha mẫu: Acetonitril - dung dịch A - nước (7 : 30 : 63).
Dung dịch chuẩn: Dung dịch metformin hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu nồng độ 0,1 mg/ml.
Dung dịch phân giải: Pha dung dịch tạp chất A chuẩn của metformin trong *nước* để thu được dung dịch có nồng độ 5 µg/ml. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được thành 50 ml với dung dịch chuẩn.
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 100 mg metformin hydroclorid vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 70 ml dung môi pha mẫu, lắc kỹ để hòa tan. Thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng dịch lọc với dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ metformin hydroclorid 0,1 mg/ml.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh *silica gel bề mặt được liên kết hóa học với nhóm phenyl*, kích thước 3,5 µm.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 218 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 25 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải và dung dịch chuẩn, thời gian lưu tương đối của tạp chất A là 0,26 và của metformin là 1,0. Độ phân giải giữa pic tạp chất A và metformin không nhỏ hơn 3,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metformin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn phải nhỏ hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của metformin.
Tính hàm lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$ có trong viên dựa vào diện tích pic metformin thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_4H_{11}N_5.HCl$ trong metformin hydroclorid chuẩn.

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

Loại thuốc
Chống đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng
Glipizid 2,5 mg; metformin hydroclorid 250 mg.
Glipizid 2,5 mg; metformin hydroclorid 500 mg.
Glipizid 5 mg; metformin hydroclorid 500 mg.

GLUCOSAMIN HYDROCLORID
Glucosamini hydrochloridum



$C_6H_{13}NO_5.HCl$ P.t.I: 215,6

Glucosamin hydroclorid là 2-amino-2-deoxy-β-D-glucopyranose hydroclorid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_6H_{13}NO_5.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng, rất tan trong nước.

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 glucosamin hydroclorid chuẩn.
B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).
C. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic glucosamin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

Góc quay cực riêng
Từ +70,0° đến +73,0° tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Chuẩn bị dung dịch chế phẩm trong *nước* có nồng độ 25 mg/ml, đo góc quay cực của dung dịch sau khi pha 3 h và ở nhiệt độ 25 °C.

pH
Từ 3,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).
Dùng dung dịch chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* có nồng độ 20,0 mg/ml để đo.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 105 °C; 2 h).

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

Sulfat
Không được quá 0,24 % (Phụ lục 9.4.14).
Hòa tan 0,420 g chế phẩm trong *nước* vừa đủ 100,0 ml.

Arsen
Không được quá 3 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).
Cân 0,330 g chế phẩm, thêm 5 ml *acid sulfuric đậm đặc (TT)* và đun sôi cho đến khi thành than. Cho theo thành bình từng giọt *dung dịch hydrogen peroxyd 30 % (TT)* cho đến khi dung dịch trong bình trở nên không màu. Để nguội, thêm 10 ml *nước* và đun sôi mạnh để đuổi hết khí hydrogen peroxyd. Để nguội, thêm *nước* đến 25 ml và tiến hành theo phương pháp A. Song song tiến hành mẫu đối chiếu trong cùng điều kiện, dùng 1 ml *dung dịch arsen mẫu 1 phần triệu As (TT)*.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Hòa tan 3,5 *dikali hydrophosphat (TT)* trong *nước*. Thêm 0,25 ml *amoniac (TT)*, pha loãng thành 1000,0 ml bằng *nước*, trộn đều. Điều chỉnh đến pH 7,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (75 : 25).
Hỗn hợp dung môi: *Acetonitril - nước* (50 : 50).
Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 380 mg chế phẩm hòa tan trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch glucosamin hydroclorid chuẩn nồng độ 3,8 mg/ml trong hỗn hợp dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *aminopropylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 35 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 195 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, thời gian lưu của glucosamin khoảng 10 min. Ngoài ra trên sắc ký đồ còn có một pic lớn gần với thể tích rỗng do sự có mặt của ion clorid.
Hệ số đối xứng của pic glucosamin không được lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glucosamin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %. Số đĩa lý thuyết của cột tính theo pic glucosamin không được nhỏ hơn 1500.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch chuẩn, ghi lại sắc ký đồ.
Tính hàm lượng của $C_6H_{13}NO_5.HCl$ dựa vào diện tích pic đáp ứng của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_6H_{13}NO_5.HCl$ trong glucosamin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống thoái hóa khớp.

Chế phẩm
Viên nén, nang.

GLUCOSAMIN SULFAT KALI CLORID
Glucosamini sulfas kalii chloridum

$(C_6H_{14}NO_5)_2SO_4.2KCl$ P.t.l: 605,5

Glucosamin sulfat kali clorid là phức chất bis(2-amino-2-deoxy-β-D-glucopyranose) sulfat kali clorid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $(C_6H_{14}NO_5)_2SO_4.2KCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng. Rất tan trong nước.

Định tính
A. Cân khoảng 50 mg chế phẩm vào một ống ly tâm, thêm 2 ml *nước* và lắc kỹ để hòa tan. Thêm khoảng 0,5 ml *dung dịch bari clorid 12 %*, lắc đều và ly tâm. Bốc hơi lớp nước trong ở phía trên tới khô. Sấy cắn ở 105 °C trong 2 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của glucosamin hydroclorid chuẩn được chuẩn bị tương tự như chế phẩm nhưng không thêm *dung dịch bari clorid 12 %*.
B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic glucosamin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.
C. Chế phẩm phải cho phản ứng định tính của ion clorid, kali và sulfat (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 3,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).
Dùng dung dịch chế phẩm có nồng độ 20 mg/ml trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* để đo.

Góc quay cực riêng
Từ +47,0° đến +53,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm có nồng độ 35 mg/ml, đo góc quay cực của dung dịch sau khi pha 3 h và ở nhiệt độ 25 °C.

Sulfat

Từ 15,5 % đến 16,5 %.

Cân chính xác khoảng 1 g chế phẩm vào cốc có dung tích 250 ml, thêm 100 ml *nước* và khuấy cho tan hoàn toàn. Thêm 4 ml *dung dịch acid hydrocloric 6 N (TT)*. Đun đến sôi và vừa thêm vừa khuấy liên tục, một lượng thích hợp *dung dịch bari clorid 12 %* sôi để tạo tủa hoàn toàn với sulfat. Thêm tiếp 2 ml *dung dịch bari clorid 12 %* và để trên cách thủy 1 h. Lọc hỗn hợp qua giấy lọc không tro và rửa tủa bằng *nước* nóng đến khi 5 ml nước rửa không cho tủa với 1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (TT)*. Chuyển giấy lọc chứa tủa vào chén nung đã cân bì. Than hóa giấy lọc, không được tạo ngọn lửa, nung đến khối lượng không đổi. Tính lượng sulfat bằng cách nhân khối lượng tủa thu được với 0,4116.

Arsen

Không được quá 3 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Cân 0,330 g chế phẩm, thêm 5 ml *acid sulfuric đậm đặc (TT)* và đun sôi cho đến khi thành than. Cho theo thành bình từng giọt *dung dịch hydrogen peroxyd 30 % (TT)* cho đến khi dung dịch trong bình trở nên không màu. Để nguội, thêm 10 ml *nước* và đun sôi mạnh để đuổi hết khí hydrogen peroxyd. Để nguội, thêm *nước* đến 25 ml và tiến hành theo phương pháp A. Song song tiến hành mẫu đối chiếu trong cùng điều kiện, dùng 1 ml *dung dịch arsen mẫu 1 phần triệu As (TT)*.

Natri

Dùng dây platin lấy dung dịch chế phẩm 10 % trong *nước* và đưa vào ngọn lửa không màu. Ngọn lửa không được nhuộm thành màu vàng.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(0,500 g; 105 °C; 2 h).

Tro sulfat

Từ 26,5 % đến 31,0 % (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 đệm: Hòa tan 3,5 g *dikali hydrophosphat (TT)* trong *nước*, thêm 0,25 ml *amoniac (TT)* và pha loãng với *nước* vừa đủ 1000 ml. Chỉnh đến pH 7,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha động: *Acetonitril - dung dịch đệm* (75 : 25).

Hỗn hợp dung môi: *Acetonitril - nước*.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch glucosamin hydroclorid chuẩn nồng độ 3,8 mg/ml trong hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 263 mg chế phẩm vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml hỗn hợp dung môi, lắc cơ học cho tan hoàn toàn và thêm hỗn hợp dung môi đến vạch.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *aminopropylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 195 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, thời gian lưu của glucosamin khoảng 10 min. Ngoài ra trên sắc ký đồ còn có những pic phụ xuất hiện gần thể tích rỗng tương ứng với các ion clorid và sulfat có trong dung dịch. Hệ số đối xứng tính trên pic glucosamin không được lớn hơn 2,0; số đĩa lý thuyết không được nhỏ hơn 1500; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glucosamin từ các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng glucosamin tương ứng với glucosamin hydroclorid trong chế phẩm dựa trên diện tích pic thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của glucosamin hydroclorid chuẩn. Tính hàm lượng glucosamin sulfat kali clorid, $(C_6H_{14}NO_5)_2SO_4.2KCl$, bằng cách nhân hàm lượng glucosamin hydroclorid với 605,52/431,26, trong đó 605,52 là phân tử lượng của $(C_6H_{14}NO_5)_2SO_4.2KCl$ và 431,26 là 2 lần phân tử lượng của glucosamin hydroclorid.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống thoái hóa khớp.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

GLUCOSAMIN SULFAT NATRI CLORID

Glucosamini sulfas natrii chloridum

$(C_6H_{14}NO_5)_2SO_4.2NaCl$ P.t.l: 573,3

Glucosamin sulfat natri clorid là phức chất bis(2-amino-2-deoxy-β-D-glucopyranose) sulfat natri clorid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $(C_6H_{14}NO_5)_2SO_4.2NaCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng. Rất tan trong nước.

Định tính

A. Cân khoảng 50 mg chế phẩm vào một ống ly tâm, thêm 2 ml *nước* và lắc kỹ để hòa tan. Thêm khoảng 0,5 ml *dung*

dịch bari clorid 12 %, lắc đều và ly tâm. Bốc hơi lớp nước trong ở phía trên tới khô. Sấy cắn ở 105 °C trong 2 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của glucosamin hydroclorid chuẩn được chuẩn bị tương tự như chế phẩm nhưng không thêm *dung dịch bari clorid 12 %*.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic glucosamin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

C. Chế phẩm phải cho phản ứng định tính của ion clorid, natri và sulfat (Phụ lục 8.1).

pH

Dung dịch chế phẩm có nồng độ 20 mg/ml trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* phải có pH từ 3,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +50,0° đến +55,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm có nồng độ 35 mg/ml, đo góc quay cực của dung dịch sau khi pha 3 h và ở nhiệt độ 25 °C.

Sulfat

Từ 16,3 % đến 17,3 %.

Cân chính xác khoảng 1 g chế phẩm vào cốc có dung tích 250 ml, thêm 100 ml *nước* và khuấy cho tan hoàn toàn. Thêm 4 ml *dung dịch acid hydrocloric 6 N (TT)*. Đun đến sôi và vừa thêm vừa khuấy liên tục, một lượng thích hợp *dung dịch bari clorid 12 %* sôi để tạo tủa hoàn toàn với sulfat. Thêm tiếp 2 ml *dung dịch bari clorid 12 %* và để trên cách thủy 1 h. Lọc hỗn hợp qua giấy lọc không tro và rửa tủa bằng *nước* nóng đến khi 5 ml nước rửa không cho tủa với 1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (TT)*. Chuyển giấy lọc chứa tủa vào chén nung đã cân bì. Than hóa giấy lọc, không được tạo ngọn lửa, nung đến khối lượng không đổi. Tính lượng sulfat bằng cách nhân khối lượng tủa thu được với 0,4116.

Arsen

Không được quá 3 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Cân 0,330 g chế phẩm, thêm 5 ml *acid sulfuric đậm đặc (TT)* và đun sôi cho đến khi thành than. Cho theo thành bình từng giọt *dung dịch hydrogen peroxyd 30 % (TT)* cho đến khi dung dịch trong bình trở nên không màu. Để nguội, thêm 10 ml *nước* và đun sôi mạnh để đuổi hết khí hydrogen peroxyd. Để nguội, thêm *nước* đến 25 ml và tiến hành theo phương pháp A. Song song tiến hành mẫu đối chiếu trong cùng điều kiện, dùng 1 ml *dung dịch arsen mẫu 1 phần triệu As (TT)*.

Kali

Acid hóa 5 ml dung dịch chế phẩm 5 % trong *nước* bằng *dung dịch acid acetic 6 M (TT)* và thêm 5 giọt *dung dịch natri cobalt nitrit 20 % (TT)*, không được có tủa tạo thành.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(0,500 g; 105 °C; 2 h).

Tro sulfat

Từ 22,5 % đến 26,0 % (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 đệm: Hòa tan 3,5 g *dikali hydrophosphat (TT)* trong *nước*, thêm 0,25 ml *amoniac (TT)* và pha loãng với *nước* vừa đủ 1000 ml. Chỉnh pH đến 7,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha động: *Acetonitril - dung dịch đệm* (75 : 25).

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

Dung dịch chuẩn: Dung dịch glucosamin hydroclorid chuẩn nồng độ 3,8 mg/ml trong hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 250 mg chế phẩm vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml hỗn hợp dung môi, lắc cơ học cho tan hoàn toàn và thêm hỗn hợp dung môi đến vạch.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *aminopropylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 195 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, thời gian lưu của glucosamin khoảng 10 min. Ngoài ra trên sắc ký đồ còn có những pic phụ xuất hiện gần thể tích rỗng tương ứng với các ion clorid và sulfat có trong dung dịch. Hệ số đối xứng tính trên pic glucosamin không được lớn hơn 2,0; số đĩa lý thuyết không được nhỏ hơn 1500; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glucosamin từ các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng glucosamin tương ứng với glucosamin hydroclorid trong chế phẩm dựa trên diện tích pic thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của glucosamin hydroclorid chuẩn. Tính hàm lượng glucosamin sulfat natri clorid, $(C_6H_{14}NO_5)_2SO_4.2NaCl$, bằng cách nhân hàm lượng glucosamin hydroclorid với 573,31/431,26, trong đó 573,31 là phân tử lượng của $(C_6H_{14}NO_5)_2SO_4.2NaCl$ và 431,26 là 2 lần phân tử lượng của glucosamin hydroclorid.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống thoái hóa khớp.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

VIÊN NÉN GLUCOSAMIN
Tabellae Glucosamini

Là viên nén chứa glucosamin hydroclorid hoặc glucosamin sulfat natri clorid hoặc glucosamin sulfat kali clorid hoặc hỗn hợp của các muối glucosamin trên.
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 glucosamin, $C_6H_{13}NO_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng thời gian lưu với pic glucosamin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 60 mg glucosamin với 10ml *nước*, lọc. 2 ml dịch lọc phải cho phản ứng định tính (A) của clorid (Phụ lục 8.1)
C. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg glucosamin với 10 ml *nước*, lọc. 5 ml dịch lọc phải cho phản ứng định tính của sulfat (Phụ lục 8.1) (Phép thử chỉ thực hiện đối với viên có chứa glucosamin sulfat natri clorid hoặc glucosamin sulfat kali clorid).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy
Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 60 min.
Cách tiến hành: Xác định lượng glucosamin hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm phosphat: Trộn 1,0 ml *acid phosphoric (TT)* với 2000 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 3,0 bằng *dung dịch kali hydroxyd 30 % (TT)*.
Pha động: Dung dịch đệm phosphat - acetonitril (3 : 2).
Dung dịch chuẩn: Dung dịch glucosamin hydroclorid chuẩn trong *nước* có nồng độ tương đương với nồng độ của dung dịch thử.
Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan chế phẩm, lọc (bỏ dịch lọc đầu).
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 195 nm.
Tốc độ dòng: 0,6 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Hệ số đối xứng của pic glucosamin không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glucosamin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính lượng glucosamin ($C_6H_{13}NO_5$) hòa tan từ mỗi viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_6H_{13}NO_5$ trong glucosamin hydroclorid chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng glucosamin, $C_6H_{13}NO_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Hòa tan 3,5 g *dikali hydrophosphat (TT)* trong 900 ml *nước*, thêm 0,25 ml *amoniac (TT)*, pha loãng với *nước* vừa đủ 1000 ml, trộn đều. Điều chỉnh đến pH 7,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha động: Dung dịch đệm - acetonitril (25 : 75). Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung môi pha mẫu: Nước - acetonitril (50 : 50).
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 300 mg glucosamin chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm 10 min. Sau đó lắc cơ học 15 min, thêm dung môi pha mẫu đến định mức. Trộn đều và lọc.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng glucosamin hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ glucosamin hydroclorid khoảng 3,0 mg/ml.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *aminopropyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 35 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 195 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Thời gian lưu của glucosamin khoảng 10 min, ngoài ra trên sắc ký đồ có thêm một pic phụ gần với thể tích rỗng do sự có mặt của ion clorid. Hệ số đối xứng của pic glucosamin không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glucosamin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %. Số đĩa lý thuyết của cột phải không nhỏ hơn 1500.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng của glucosamin, $C_6H_{13}NO_5$, trong viên dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử; hàm lượng $C_6H_{13}NO_5$ trong glucosamin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Trong lọ nút kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

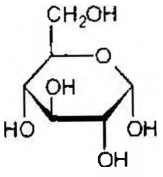
Loại thuốc
Dùng cho bệnh nhân thoái hóa khớp.

Hàm lượng thường dùng
250 mg, 500 mg.

GLUCOSE KHAN

Glucosum anhydricum

Dextrose



$C_6H_{12}O_6$ P.t.l: 180,2

Glucose khan là D-(+)-glucopyranose.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, không mùi, vị ngọt. Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 5 ml *nước*, thêm 2 ml *thuốc thử Fehling (TT)*, đun đến sôi sẽ hình thành tủa đỏ nâu.

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

Bản mỏng: *Silica gel G.*

Dung môi khai triển: *Nước - methanol - acid acetic khan - ethylen clorid* (10 : 15 : 25 : 50). Các dung môi nên lấy chính xác vì một lượng nhỏ nước thừa sẽ làm đục.

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp *nước - methanol* (2 : 3) và pha loãng thành 20 ml bằng cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg glucose chuẩn trong hỗn hợp *nước - methanol* (2 : 3) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg fructose chuẩn, 10 mg glucose chuẩn, 10 mg sucrose chuẩn và 10 mg lactose chuẩn trong hỗn hợp *nước - methanol* (2 : 3) và pha loãng thành 20 ml bằng cùng hỗn hợp dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Làm khô bản mỏng dưới luồng không khí nóng. Sau khi bản mỏng khô, lập tức khai triển sắc ký với pha động đã được thay mới một lần nữa. Sau khi sấy khô dưới luồng không khí nóng, phun đều dung dịch chứa 0,5 g *thymol (TT)* trong 5 ml hỗn hợp *acid sulfuric - ethanol 96 %* (5 : 95). Sấy bản mỏng ở 130 °C trong 10 min.

Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 4 vết tách rõ ràng.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch chứa 10,0 g chế phẩm trong 15 ml *nước* phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VN_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ +52,5° đến +53,3°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong 80 ml *nước*, thêm 0,2 ml *dung dịch amoniac 10 % (TT)*, để yên 30 min và pha loãng thành 100 ml bằng *nước* để đo.

Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan 6,0 g chế phẩm trong 25 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và thêm 0,3 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)*. Dung dịch phải không màu. Màu của dung dịch phải chuyển sang hồng khi thêm không quá 0,15 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*.

Clorid

Không được quá 0,0125 % (Phụ lục 9.4.5).

Dung dịch S: Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*.

Pha loãng 4 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 7,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Arsen

Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Dùng 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp A.

Kim loại nặng

Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 4,0 g chế phẩm trong 20 ml *nước*. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Đường ít tan và dextrin

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 30 ml *ethanol 90 % (TT)* bằng cách đun sôi. Để nguội, dung dịch thu được không được đục hơn 30 ml *ethanol 90 % (TT)*.

Tinh bột tan

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong 25 ml *nước*, đun sôi 1 min, để nguội rồi thêm 0,1 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)*, màu xanh không được xuất hiện.

Sulfit

Không được quá 15 phần triệu, tính theo SO_2.

Dung dịch thử: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 40 ml *nước*, thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 76 mg *natri metabisulfit (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước*. Thêm vào 3,0 ml dung dịch này 4,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.

Thêm vào 10,0 ml mỗi dung dịch trên 1 ml *dung dịch* chứa 310 g/l *acid hydrocloric (TT)*, 2 ml *dung dịch Fuchsin đã khử màu (TT)*, 2,0 ml *dung dịch formaldehyd 0,5 %* (tt/tt).

Để yên 30 min và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng cực đại 583 nm. Mẫu trắng được chuẩn bị tương tự nhưng thay bằng 10,0 ml *nước*.
Độ hấp thụ của dung dịch thử không được lớn hơn của dung dịch chuẩn.

Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 5 ml *nước* và thêm 2 ml *acid sulfuric (TT)*, bốc hơi đến khô trên cách thủy và nung đến khối lượng không đổi. Nếu cần thiết, đun nóng lại với *acid sulfuric (TT)*.

Nước
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,500 g chế phẩm để thử.

Bari
Thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Kiểm tra ngay và sau 1 h, dung dịch không được đục hơn dung dịch đối chiếu gồm 10 ml dung dịch S và 1 ml *nước*.

Calci
Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.3).
Pha loãng 5,0 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Chất gây sốt
Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm dưới dạng đóng gói thể tích lớn thì phải đáp ứng yêu cầu về chất gây sốt (Phụ lục 13.4). Tiêm 10 ml dung dịch có chứa 50 mg chế phẩm trong 1 ml nước để pha thuốc tiêm cho 1 kg thỏ.

Bảo quản
Trong lọ kín.

Chế phẩm
Glucose tiêm truyền tĩnh mạch. Kali clorid, natri clorid và glucose tiêm truyền tĩnh mạch; natri clorid và glucose tiêm truyền tĩnh mạch. Kali clorid và glucose tiêm truyền tĩnh mạch.
Dung dịch uống phối hợp với các muối để bù mất nước.

GLUCOSE NGẬM MỘT PHÂN TỬ NƯỚC

Glucosum monohydricum

Dextrose ngậm một phân tử nước

$C_6H_{12}O_6.H_2O$ P.t.l: 198,2

Glucose ngậm một phân tử nước là D-(+)-glucopyranose ngậm một phân tử nước.

Tính chất
Bột kết tinh trắng, không mùi, vị ngọt. Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 5 ml *nước*, thêm 2 ml *thuốc thử Fehling (TT)*, đun đến sôi sẽ hình thành tủa đỏ nâu.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G*.
Dung môi khai triển: *Nước - methanol - acid acetic khan - ethylen clorid* (10 : 15 : 25 : 50). Các dung môi nên lấy chính xác vì một lượng nhỏ nước thừa sẽ làm đục.
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp *nước - methanol* (2 : 3) và pha loãng thành 20 ml bằng cùng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg glucose chuẩn trong hỗn hợp *nước - methanol* (2 : 3) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg fructose chuẩn, 10 mg glucose chuẩn, 10 mg sucrose chuẩn và 10 mg lactose chuẩn trong hỗn hợp *nước - methanol* (2 : 3) và pha loãng thành 20 ml bằng cùng hỗn hợp dung môi.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Làm khô bản mỏng dưới luồng không khí nóng. Sau khi bản mỏng khô, lập tức khai triển sắc ký với pha động đã được thay mới một lần nữa. Sau khi sấy khô dưới luồng không khí nóng, phun đều dung dịch chứa 0,5 g *thymol (TT)* trong 5 ml hỗn hợp *acid sulfuric - ethanol 96 %* (5 : 95). Sấy bản mỏng ở 130 °C trong 10 min.
Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 4 vết tách rõ ràng.
C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

Góc quay cực riêng
Từ +52,5° đến +53,3°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong 80 ml *nước*, thêm 0,2 ml *dung dịch amoniac 10 % (TT)*, để yên 30 min và pha loãng thành 100 ml bằng *nước* để đo.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch chứa 10,0 g chế phẩm trong 15 ml *nước* phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VN_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm
Hòa tan 6,0 g chế phẩm trong 25 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và thêm 0,3 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)*. Dung dịch phải không màu. Màu của dung dịch phải chuyển sang hồng khi thêm không quá 0,15 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD)*.

Clorid
Không được quá 0,0125 % (Phụ lục 9.4.5).
Dung dịch S: Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*.
Pha loãng 4 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Sulfat
Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.14).
Pha loãng 7,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Arsen
Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).
Dùng 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp A.

Kim loại nặng
Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 4,0 g chế phẩm trong 20 ml *nước*. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Đường ít tan và dextrin
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 30 ml *ethanol 90 % (TT)* bằng cách đun sôi. Để nguội, dung dịch thu được không được đục hơn 30 ml *ethanol 90 % (TT)*.

Tinh bột tan
Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong 25 ml *nước*, đun sôi 1 min, để nguội rồi thêm 0,1 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)*, màu xanh không được xuất hiện.

Sulfit
Không được quá 15 phần triệu SO_2.
Dung dịch thử: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 40 ml *nước*, thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan 76 mg *natri metabisulfit (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước*. Thêm vào 3,0 ml dung dịch này 4,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.
Thêm vào 10,0 ml mỗi dung dịch trên 1 ml *dung dịch* chứa 310 g/l *acid hydrocloric (TT)*, 2 ml *dung dịch Fuchsin đã khử màu (TT)*, 2,0 ml *dung dịch formaldehyd 0,5 % (tt/tt)*. Để yên 30 min và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng cực đại 583 nm. Mẫu trắng được chuẩn bị tương tự nhưng thay bằng 10,0 ml *nước*.
Độ hấp thụ của dung dịch thử không được lớn hơn của dung dịch chuẩn.

Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 5 ml *nước* và thêm 2 ml *acid sulfuric (TT)*, bốc hơi đến khô trên cách thủy và nung đến khối lượng không đổi. Nếu cần thiết, đun nóng lại với *acid sulfuric (TT)*.

Bari
Thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Kiểm tra ngay và sau 1 h, dung dịch không được đục hơn dung dịch đối chiếu gồm 10 ml dung dịch S và 1 ml *nước*.

Calci
Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.3).
Pha loãng 5,0 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Nước
Từ 7,0 % đến 9,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,500 g chế phẩm.

Chất gây sốt
Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm dưới dạng đóng gói thể tích lớn thì phải đáp ứng yêu cầu về chất gây sốt (Phụ lục 13.4). Tiêm 10 ml dung dịch có chứa 55 mg chế phẩm trong 1 ml *nước để pha thuốc tiêm (TT)* cho 1 kg thỏ.

Bảo quản
Trong lọ kín.

Chế phẩm
Glucose tiêm truyền tĩnh mạch. Kali clorid, natri clorid và glucose tiêm truyền tĩnh mạch. Natri clorid và glucose tiêm truyền tĩnh mạch. Kali clorid và glucose tiêm truyền tĩnh mạch.
Dung dịch uống phối hợp với các muối để bù mất nước.

THUỐC TIÊM GLUCOSE
Injectio Glucosi

Là dung dịch vô khuẩn của glucose khan hoặc glucose ngậm một phân tử nước trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm không được pha thêm chất bảo quản, sau khi pha chế phải tiệt khuẩn ngay.
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:

Hàm lượng glucose, $C_6H_{12}O_6$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu hoặc màu hơi vàng nhưng không đậm hơn màu vàng nhạt.

Định tính
A. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm 5 ml *thuốc thử Fehling (TT)*. Đun sôi sẽ xuất hiện tủa đồng (I) oxyd có màu đỏ gạch.
B. Dung dịch thu được trong phần Định lượng có độ quay cực hữu tuyến.

5-Hydroxymethylfurfural và các chất liên quan
Pha loãng một thể tích chế phẩm tương ứng với 1,0 g glucose với *nước* thành 250 ml. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 284 nm không được lớn hơn 0,25.

pH
3,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Sử dụng dung dịch được chuẩn bị bằng cách pha loãng chế phẩm với *nước* (nếu cần) để được dung dịch có nồng độ glucose 5 % và thêm vào 100 ml dung dịch này 0,3 ml *dung dịch kali clorid bão hòa (TT)*.

Định lượng
Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với 2 g đến 5 g glucose khan, thêm 0,2 ml *dung dịch amoniac 5 M (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 100 ml. Trộn đều, để yên 30 min rồi xác định góc quay cực trong ống dài 2 dm (Phụ lục 6.4).
Giá trị góc quay cực đo được nhân với 0,9477 là khối lượng tính ra gam của glucose, $C_6H_{12}O_6$, có trong thể tích chế phẩm lấy ra định lượng.

Bảo quản
Chế phẩm thường được đóng trong ống thủy tinh 5 ml hàn kín. Để ở nơi không quá 25 °C. Tránh ánh sáng.

Hàm lượng thường dùng
1,5 g/5 ml (tính theo glucose khan).

THUỐC TIÊM TRUYỀN GLUCOSE
Infusio Glucosi

Là dung dịch vô khuẩn của glucose khan hoặc glucose ngậm một phân tử nước trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm không được pha thêm chất bảo quản, sau khi pha chế phải tiệt khuẩn ngay.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" mục "Thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng glucose, $C_6H_{12}O_6$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm 5 ml *thuốc thử Fehling (TT)*. Đun sôi sẽ xuất hiện tủa đồng (I) oxyd có màu đỏ gạch.
B. Dung dịch thu được trong phần định lượng có độ quay cực hữu tuyến.

5-Hydroxymethylfurfural và các chất liên quan
Pha loãng một thể tích chế phẩm tương ứng với 1,0 g glucose với *nước* thành 250 ml. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 284 nm không được lớn hơn 0,25.

pH
3,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).
Sử dụng dung dịch được chuẩn bị bằng cách pha loãng chế phẩm với *nước* (nếu cần) để được dung dịch có nồng độ glucose 5 % và thêm vào 100 ml dung dịch này 0,3 ml *dung dịch kali clorid bão hòa (TT)*.

Định lượng
Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với 2 đến 5 g glucose khan, thêm 0,2 ml *dung dịch amoniac 5 M (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 100 ml. Trộn đều, để yên 30 min rồi xác định góc quay cực trong ống dài 2 dm (Phụ lục 6.4).
Giá trị góc quay cực đo được nhân với 0,9477 là khối lượng tính ra gam của glucose, $C_6H_{12}O_6$, có trong thể tích chế phẩm lấy ra định lượng.

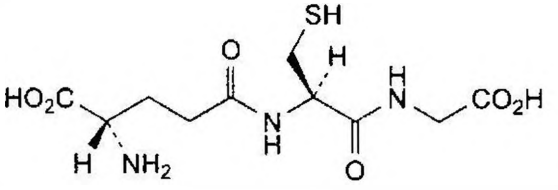
Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)
Pha loãng dung dịch tiêm nếu cần thiết với *nước BET* để có nồng độ tương đương 50,0 mg glucose trong 1 ml (dung dịch A). Giới hạn nồng độ nội độc tố của dung dịch A là 0,25 đơn vị trong 1 ml. Tiến hành thử nghiệm sử dụng giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

Giới hạn tiểu phân
Khi chế phẩm được đóng ở thể tích 100 ml trở lên, tiến hành xác định giới hạn tiểu phân (Phụ lục 11.8). Chế phẩm phải đạt yêu cầu của phép thử A. Xác định giới hạn tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường.

Bảo quản
Chế phẩm được đóng trong chai nút kín, để ở nơi không quá 25 °C.

Nồng độ thường dùng
5 %, 10 %, 20 %, 30 %.

GLUTATHION
Glutathionum



$C_{10}H_{17}N_3O_6S$ P.t.l: 307,3

Glutathion là L-γ-glutamyl-L-cysteinylglycin, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{10}H_{17}N_3O_6S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.
Chế phẩm thu được từ sản phẩm lên men.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hay gần như trắng hoặc tinh thể không màu. Dễ tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 % và trong methylen clorid.

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 glutathion chuẩn.
B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong *nước cất (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).

Góc quay cực riêng

Từ -15,5° đến -17,5°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp điện di mao quản (Phụ lục 5.7). *Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.*

Dung dịch chuẩn nội (1): Hòa tan 0,100 g *phenylalanin (TT)* trong dung dịch điện giải và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn nội (2): Pha loãng 10,0 ml dung dịch chuẩn nội (1) thành 100,0 ml bằng dung dịch điện giải.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong dung dịch điện giải và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong dung dịch chuẩn nội (2) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong dung dịch chuẩn nội (1) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 50,0 ml bằng dung dịch điện giải.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 5 ml dung dịch điện giải. Thêm 1,0 ml dung dịch chuẩn nội (1), 0,5 ml dung dịch *L-cystein (TT)* (tạp chất B) 2 mg/ml trong dung dịch điện giải, 0,5 ml dung dịch *L-glutathion đã oxy hóa (TT)* (tạp chất C) 2 mg/ml trong dung dịch điện giải và 0,5 ml dung dịch *L-γ-glutamyl-L-cystein (TT)* (tạp chất D) 2 mg/ml trong dung dịch điện giải. Pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện điện di:

Cột mao quản bằng silica nung chảy không có lớp bao.

Chiều dài tổng cộng của cột: 60 cm, chiều dài hiệu dụng của mao quản 50 cm (từ đầu đến detector); đường kính trong 75 µm.

Nhiệt độ cột: 25 °C.

Dung dịch điện giải: Hòa tan 1,50 g *natri dihydrophosphat khan (TT)* trong 230 ml *nước* và điều chỉnh đến pH 1,80 bằng *acid phosphoric (TT)*. Pha loãng dung dịch thu được thành 250,0 ml bằng *nước*. Kiểm tra pH và nếu cần, điều chỉnh pH bằng *acid phosphoric (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*.

Quy trình rửa cột mao quản mới: Rửa cột mao quản mới trước khi tiêm lần đầu với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* ở áp suất 138 kPa trong 20 min và với *nước* ở áp suất 138 kPa trong 10 min; Để cân bằng cột mao quản hoàn toàn, rửa mao quản với dung dịch điện giải ở áp suất 350 kPa trong 40 min, và sau đó ở mức điện thế 20 kV trong 60 min

Rửa cột mao quản trước khi bắt đầu phân tích mẫu: Rửa cột mao quản với dung dịch điện giải ở áp suất 138 kPa trong 40 min.

Quy trình rửa cột mao quản giữa các lần tiêm mẫu: Rửa cột mao quản với *nước* ở áp suất 138 kPa trong 1 min, với *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* ở áp suất 138 kPa trong 2 min, sau đó lại rửa với *nước* ở áp suất 138 kPa trong 1 min, tiếp theo rửa với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* ở áp suất 138 kPa trong 3 min và cuối cùng rửa với dung dịch điện giải ở áp suất 138 kPa trong 10 min.

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

Điện thế sử dụng: 20 kV.

Tiêm mẫu: Dưới áp suất 3,45 kPa trong 5 s.

Thời gian chạy điện di: 45 min.

Cách tiến hành:

Tiến hành điện di với dung dịch thử (1) và (2), dung dịch đối chiếu (2) và (3) và dung dịch điện giải (mẫu trắng).

Thời gian di chuyển tương đối so với chuẩn nội (thời gian di chuyển khoảng 14 min): Tạp chất A khoảng 0,77; tạp chất B khoảng 1,04; tạp chất E khoảng 1,2; tạp chất C khoảng 1,26; tạp chất D khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống điện di: Trên điện di đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic chuẩn nội và tạp chất B ít nhất là 1,5. Nếu cần, tăng giá trị pH của dung dịch điện giải bằng *dung dịch natri hydroxyd 8,5 %*. Tỷ số đỉnh-hõm (p/v) phải ít nhất là 2,5; trong đó H_p là chiều cao của pic tạp chất D so với đường nền và H_v là chiều cao so với đường nền của điểm thấp nhất của đường cong phân tách giữa pic tạp chất D và pic glutathion trên điện di đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3). Nếu cần, giảm giá trị pH của dung dịch điện giải bằng *acid phosphoric (TT)*.

Kiểm tra điện di đồ thu được từ dung dịch thử (1), không được xuất hiện pic nào có cùng thời gian di chuyển với chuẩn nội (trong trường hợp như vậy hiệu chỉnh lại diện tích của pic phenylalanin).

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2).

Diện tích pic hiệu chỉnh: Chia diện tích của các pic cho thời gian di chuyển tương ứng.

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh theo thời gian của tạp chất và chuẩn nội với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất B là 3,0; tạp chất D là 1,4.

Tạp chất C: Tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của tạp chất C và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội không được lớn hơn 1,5 lần tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của glutathion và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội thu được trên điện di đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,5 %).

Tạp chất D: Tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của tạp chất D và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội không được lớn hơn tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của glutathion và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội thu được trên điện di đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Tạp chất A, B và E: Với mỗi tạp chất, tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của từng tạp chất và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội không được lớn hơn 0,5 lần tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của glutathion và diện tích pic hiệu

chính của chuẩn nội thu được trên điện di đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).
Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của từng tạp chất và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội không được lớn hơn 0,2 lần tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của glutathion và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội thu được trên điện di đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).
Tổng tất cả các tạp chất: Tổng tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của tất cả các tạp chất và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội không được lớn hơn 2,5 lần tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của glutathion và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội thu được trên điện di đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,5 %).
Bỏ qua các tạp chất có tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của tạp chất và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần tỷ số giữa diện tích pic hiệu chỉnh của glutathion và diện tích pic hiệu chỉnh của chuẩn nội thu được trên điện di đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: L-cysteinylglycin.
Tạp chất B: Acid (2*R*)-2-amino-3-sulfanylpropanoic (cystein).
Tạp chất C: bis(L-γ-glutamyl-L-cysteinylglycin) disulfid (L-glutathion đã oxy hóa).
Tạp chất D: L-γ-glutamyl-L-cystein.
Tạp chất E: Chưa biết cấu trúc (sản phẩm phân hủy).

Clorid
Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).
Pha loãng 2,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Sulfat
Không được quá 300 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).
Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước cất* và tiến hành thử.

Amoni
Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.1).
Dùng 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 hydrocloric loãng (TT)*. Chiết 3 lần, mỗi lần với 10 ml *methyl isobutyl keton (TT_1)* 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 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.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 C; 3 h).

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

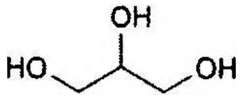
Định lượng
Trong một bình nón nút mài, hòa tan 0,500 g chế phẩm và 2 g *kali iodid (TT)* trong 50 ml *nước*. Làm lạnh dung dịch thu được trong nước đá và thêm 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)* và 20,0 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)*. Đậy nút bình và để yên ở chỗ tối trong 15 min. Chuẩn độ iod thừa bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)*, dùng 1 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* làm chỉ thị, cho vào lúc gần kết thúc chuẩn độ. Song song tiến hành làm mẫu trắng.
1 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* tương ứng với 30,73 mg $C_{10}H_{17}N_3O_6S$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Acid amin.

Chế phẩm
Viên nén, nang, thuốc tiêm.

GLYCERIN
Glycerinum
Glycerol



$C_3H_8O_3$ P.t.l: 92,1

Glycerin là propan-1,2,3-triol, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_3H_8O_3$ (kl/kl), tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Chất lỏng sánh, nhờn, trong suốt, không màu hoặc gần như không màu, rất hút ẩm.
Trộn lẫn được với nước và ethanol 96 %, khó tan trong aceton, thực tế không tan trong dầu béo và tinh dầu.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, D.
Nhóm II: B, C, D.
A. Lấy 5 ml chế phẩm, thêm vào 1 ml *nước*, trộn cẩn thận. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của dung dịch thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của glycerin 85 %.
B. Trộn 1 ml chế phẩm với 0,5 ml *acid nitric (TT)*, nhỏ

lên trên bề mặt hỗn hợp thu được 0,5 ml *dung dịch kali dicromat 10 % (TT)*, một vòng xanh lam xuất hiện ở bề mặt phân cách giữa hai lớp. Để yên 10 min, màu xanh không phân tán vào lớp bên dưới.

C. Đun nóng 1 ml chế phẩm với 2 g *kali hydrosulfat (TT)* trong một đĩa, hơi bay lên làm đen giấy tẩm *dung dịch kali tetraiodomercurat kiềm (TT)*.

D. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Chỉ số khúc xạ.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Pha loãng 100,0 g chế phẩm thành 200 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)*.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2).

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 25 ml bằng *nước*, dung dịch thu được phải không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 50 ml dung dịch S, thêm 0,5 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)*, dung dịch thu được không màu. Thêm *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* cho đến khi có màu hồng. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đã dùng không được quá 0,2 ml. Giữ lại dung dịch sau cùng này để dùng cho phép thử ester.

Chỉ số khúc xạ

Từ 1,470 đến 1,475 (Phụ lục 6.1).

Tạp chất A và tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Pha loãng 10,0 ml dung dịch S thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 10,0 g *glycerin (TT_1)* thành 20,0 ml bằng *nước*. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 1,000 g *diethylen glycol (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml bằng dung dịch đối chiếu (1). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng dung dịch đối chiếu (1).

Dung dịch đối chiếu (4): Trộn 1,0 ml dung dịch thử và 5,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 100,0 ml bằng *nước*.

Điều kiện sắc ký:

Cột (30 m × 0,53 mm), pha tĩnh là *polycyanopropylphenyl siloxan* 6 % và *polydimethylsiloxan* 94 %.

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí.*

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 10.

Vận tốc tuyến tính: 38 cm/s.

Chương trình nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0	100
	0 - 16	100 → 220
	16 - 20	220
Buồng tiêm		220
Detector		250

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 0,5 µl.

Thứ tự rửa giải: Tạp chất A, glycerin.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của glycerin ít nhất là 7,0.

Giới hạn:

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

Các tạp chất có thời gian lưu nhỏ hơn thời gian lưu của glycerin: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất có thời gian lưu lớn hơn thời gian lưu của glycerin không được lớn hơn 5 lần diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 2,2'-Oxydiethanol (diethylen glycol).

Tạp chất B: Ethan-1,2-diol (ethylen glycol).

Tạp chất C: (*RS*)-Propan-1,2-diol (propylen glycol).

Aldehyd

Không được quá 10 phần triệu.

Lấy 7,5 ml dung dịch S cho vào bình nút mài, thêm 7,5 ml *nước* và 1,0 ml *dung dịch pararosanilin đã khử màu (TT)*. Đậy nắp và để yên trong 1 h ở nhiệt độ (25 ± 0,1) °C. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch này đo ở bước sóng 552 nm không được lớn hơn độ hấp thụ của mẫu đối chiếu được tiến hành trong cùng điều kiện và cùng thời gian bằng cách dùng 7,5 ml *dung dịch formaldehyd 5 phần triệu CH_2O (TT)* thay cho dung dịch S. Phép thử chỉ có giá trị khi mẫu đối chiếu có màu hồng.

Ester

Thêm 10,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (CĐ)* vào dung dịch sau cùng của phép thử Giới hạn acid - kiềm. Đun sôi hồi lưu trong 5 min. Để nguội. Thêm 0,5 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)*. Lượng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* đã dùng không ít hơn 8,0 ml.

Các hợp chất halogen
Không được quá 35 phần triệu.
Lấy 10 ml dung dịch S cho vào cốc thủy tinh 50 ml, thêm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, 5 ml *nước* và 50 mg *hợp kim nhôm - nickel không có halogen (TT)*. Đun trên cách thủy trong 10 min, để nguội và lọc. Rửa cốc và phễu lọc với *nước* cho đến khi thu được 25 ml dịch lọc.
Lấy 5 ml dịch lọc, thêm 4 ml *ethanol 96 % (TT)*, 2,5 ml *nước*, 0,5 ml *acid nitric (TT)* và 0,05 ml *dung dịch bạc nitrat 1,7 % (TT)*, khuấy đều. Để yên trong 2 min. Dung dịch không được đục hơn dung dịch đối chiếu được chuẩn bị trong cùng điều kiện và cùng thời gian.
Dung dịch đối chiếu: Lấy 7,0 ml *dung dịch clorid mẫu 5 phần triệu Cl (TT)*, thêm 4 ml *ethanol 96 % (TT)*, 0,5 ml *nước*, 0,5 ml *acid nitric (TT)* và 0,05 ml *dung dịch bạc nitrat 1,7 % (TT)*.

Clorid
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).
Lấy 1,0 ml dung dịch S pha loãng thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử. Dùng 1 ml *dung dịch clorid mẫu 5 phần triệu Cl (TT)* pha loãng thành 15 ml bằng *nước* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Đường
Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)*, đun nóng trên cách thủy 5 min. Thêm vào 3 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M trong nước không có carbon dioxyd*. Trộn đều và thêm từng giọt 1 ml *dung dịch đồng (II) sulfat 12,5 % (TT)* mới pha. Dung dịch phải có màu xanh lam và trong. Tiếp tục đun trên cách thủy trong 5 min. Màu của dung dịch vẫn phải xanh và không được có tủa tạo thành.

Kim loại nặng
Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Pha loãng 8 ml dung dịch S 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.

Nước
Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1,000 g chế phẩm.

Tro sulfat
Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 5,0 g chế phẩm sau khi đun nóng đến sôi và nung.

Định lượng
Trộn đều 0,075 g chế phẩm trong 45 ml *nước*. Thêm 25,0 ml hỗn hợp *dung dịch acid sulfuric 0,1 M - dung dịch natri periodat 0,1 M* (1 : 20). Để yên ở chỗ tối 15 min, thêm 5,0 ml *dung dịch ethylen glycol 50 % trong nước (TT)* và để yên ở chỗ tối 20 min. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*, dùng 0,5 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* làm chỉ thị. Song song tiến hành làm mẫu trắng.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 9,21 mg $C_3H_8O_3$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Nhuận tràng, hút ẩm, dung môi hòa tan, tá dược.

Chế phẩm
Dung dịch thụt trực tràng.

GLYCEROL MONOSTEARAT 40 - 55
Glyceroli monostearas 40 - 55

Glycerol monostearat 40 - 55 là hỗn hợp các monoacyl glycerol, chủ yếu là monostearoylglycerol, cùng với di và triacylglycerol với hàm lượng khác nhau. Chế phẩm phải chứa từ 40,0 % đến 55,0 % monoacylglycerol, 30,0 % đến 45,0 % diacylglycerol và 5 % đến 15 % triacylglycerol, thu được bằng cách phân giải glycerol từng phần dầu thực vật chứa chủ yếu triacylglycerol của acid palmitic hoặc acid stearic, hay bằng cách ester hóa glycerol với acid stearic 50 (loại I), acid stearic 70 (loại II) hoặc acid stearic 95 (loại III). Các acid béo có thể có nguồn gốc từ động vật hoặc thực vật.

Tính chất
Khối sáp cứng hoặc bột, vảy nhờn, màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong ethanol 96 % ở 60 °C.

Định tính
A. Nhiệt độ nóng chảy 54 °C đến 64 °C (Phụ lục 6.7). Cho chế phẩm vào ống mao quản và đặt trong bình kín trong vòng 24 h.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel.
Dung môi khai triển: Hexan - ether (30 : 70).
Dung dịch thử: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *methylen clorid (TT)* bằng cách đun nhẹ và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 1,0 g glycerol monostearat 40 - 55 chuẩn trong *methylen clorid (TT)* bằng cách đun nhẹ và pha loãng thành 20 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 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Phun *dung dịch rhodamin B 0,01 % trong ethanol 96 %*, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm. Các vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí giống với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
C. Đáp ứng phép thử Thành phần acid béo tùy theo loại acid béo được qui định trên nhãn.
D. Đáp ứng các giới hạn định lượng (hàm lượng monoacyl glycerol).

Chỉ số acid
Không được quá 3,0 (Phụ lục 7.2).
Dùng 1,0 g chế phẩm pha trong hỗn hợp đồng thể tích *ethanol 96 % (TT)* và *toluen (TT)*, đun nóng nhẹ.

Chỉ số iod
Không được quá 3,0 (Phụ lục 7.5).

Chỉ số xà phòng hóa
158 đến 177 (Phụ lục 7.7).
Dùng 2,0 g chế phẩm. Đun nóng khi tiến hành.

Glycerol tự do
Không được quá 6,0 %, tiến hành như phần Định lượng.

Thành phần acid béo
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 2,0 % trong methanol* trong bình nón 25 ml và đun sôi dưới ống sinh hàn ngược trong 30 min. Thêm 5,0 ml *dung dịch boron trifluorid-methanol (TT)* qua ống sinh hàn và đun sôi 30 min. Thêm 4 ml *heptan (TT)* qua ống sinh hàn và đun sôi 5 min. Để nguội và thêm 10,0 ml *dung dịch natri clorid bão hòa (TT)*, lắc khoảng 15 s và thêm một lượng *dung dịch natri clorid bão hòa (TT)* để lớp phía trên nằm trên cổ của bình. Lấy 2 ml lớp phía trên, rửa bằng 2 ml *nước*, làm khô bằng *natri sulfat khan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Chuẩn bị 0,50 g hỗn hợp các chất: Methyl laurat, methyl myristat, methyl palmitat, methyl stearat, methyl arachidat, methyl oleat (mỗi chất khoảng < 100 mg), sau đó hòa tan trong *heptan (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng *heptan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Chuẩn bị 0,50 g hỗn hợp các chất methyl palmitat và methyl stearat. Hòa tan trong *heptan (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột bằng silica nung chảy, thủy tinh hoặc thạch anh, kích thước dài từ 10 m đến 30 m, đường kính 0,2 mm đến 0,8 mm.
Pha tĩnh: *Poly[(cyanopropyl)(methyl)][(phenyl)(methyl) siloxan* hoặc *macrogol 20 000* (phim dày 0,1 µm đến 0,5 µm) hoặc một vài pha tĩnh thích hợp khác.
Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký* hoặc *nitrogen dùng cho sắc ký*.
Tốc độ dòng: 1,3 ml/min (với đường kính cột 0,32 mm).
Tỷ lệ chia dòng: 1 : 100 hoặc nhỏ hơn, phụ thuộc vào đường kính trong của cột sử dụng (1 : 50 nếu đường kính cột là 0,32 mm).
Nhiệt độ: Cột: 160 °C đến 200 °C, phụ thuộc vào chiều dài cột sử dụng (200 °C với cột dài 30 m và được bao lớp macrogol 20 000); nếu cần, tăng nhiệt độ cột từ 170 °C đến 230 °C với tốc độ 3 °C/min (với cột macrogol 20 000).
Buồng tiêm: 250 °C. Detector: 250 °C.
Detector ion hóa ngọn lửa.
Thể tích tiêm: 1 µl.
Tính phù hợp của hệ thống: Độ phân giải giữa pic của methyl oleat và methyl stearat trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) ít nhất là 1,8. Tỷ lệ giữa tín hiệu và nhiễu của pic methyl myristat trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) ít nhất là 5. Số đĩa lý thuyết ít nhất là 30 000, tính trên pic của methyl stearat trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
Đánh giá kết quả
Định tính: Định tính các pic dựa trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).
Định lượng: Phương pháp chuẩn hóa coi tổng diện tích của tất cả các pic (trừ các pic của dung môi) là 100 %. Hàm lượng của mỗi thành phần được xác định bằng cách so sánh diện tích của pic đó với tổng diện tích của tất cả các pic. Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 % tổng diện tích.
Thành phần acid béo của chế phẩm phải đạt yêu cầu theo bảng sau:

	Acid béo dùng để ester hóa	Thành phần acid béo
Glycerol monostearat 40 - 55 (loại I)	Acid stearic 50	Acid stearic: 40,0 % đến 60,0 % Tổng lượng acid palmitic và acid stearic: không thấp hơn 90,0 %.
Glycerol monostearat 40 - 55 (loại II)	Acid stearic 70	Acid stearic: 60,0 % đến 80,0 % Tổng lượng acid palmitic và acid stearic: không thấp hơn 90,0 %.
Glycerol monostearat 40 - 55 (loại III)	Acid stearic 95	Acid stearic: 90,0 % đến 99,0 % Tổng lượng acid palmitic và acid stearic: không thấp hơn 96,0 %.

Nickel
Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.11).

Nước
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3)
Dùng 1,0 g chế phẩm và *pyridin (TT)* làm dung môi, đun nóng nhẹ.

Tro toàn phần
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.8).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng
Xác định hàm lượng glycerol tự do và hàm lượng di và triacylglycerol bằng phương pháp sắc ký rây phân tử (Phụ lục 5.5).
Điều kiện sắc ký:
Cột: Cột thẩm thấu gel dài 0,6 m, đường kính trong 7 mm được nhồi *styren-divinylbenzen copolymer (TT)* (đường kính tiểu phân 5 µm, kích thước lỗ xốp 10 nm).
Pha động: *Tetrahydrofuran (TT)*.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Detector: Khúc xạ kế vi sai.
Thể tích tiêm: 40 µl.
Dung dịch thử:
Cân 0,2 g (chính xác đến 0,1 mg) chế phẩm (m) cho vào bình dung tích 15 ml. Thêm 5 ml *tetrahydrofuran (TT)*, lắc mạnh để hòa tan. Cân lại bình, tính tổng khối lượng dung môi và chế phẩm (M).
Dung dịch đối chiếu:
Cân lần lượt (2,5 ± 0,1) mg, (5 ± 0,1) mg, (10 ± 0,1) mg, (20 ± 0,1) mg *glycerol (TT)* cho vào 4 bình dung tích 15 ml. Thêm vào mỗi bình 5 ml *tetrahydrofuran (TT)*, lắc mạnh để hòa tan. Cân lại các bình và tính nồng độ glycerol (mg/g) cho mỗi dung dịch đối chiếu.
Cách tiến hành:
Tiêm mỗi dung dịch. Trong điều kiện mô tả trên, sắc ký đồ thu được có thời gian lưu tương đối so với thời gian lưu của glycerol là khoảng 0,86 đối với monoacylglycerol, khoảng 0,81 đối với diacylglycerol và 0,77 đối với tricylglycerol. Từ đường chuẩn thu được của các dung dịch đối chiếu, xác định nồng độ C (mg/g) của glycerol trong dung dịch thử. Hàm lượng % glycerol tự do trong chế phẩm được tính bằng công thức:

$$\frac{C \times M}{m \times 10}$$

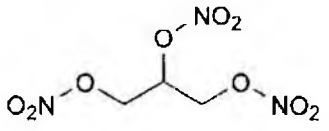
Hàm lượng (%) của mono, di và triacylglycerol được xác định bằng phương pháp chuẩn hóa.

Nhãn
Phải qui định loại glycerol monostearat 40 - 55.

Bảo quản
Bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Tá dược.

DUNG DỊCH GLYCERYL TRINITRAT
Solutio glycerylis trinitras



$C_3H_5N_3O_9$ P.t.l: 227,1

Dung dịch glyceryl trinitrat là dung dịch 1 % (kl/kl) đến 10 % (kl/kl) của propan-1,2,3-triyl trinitrat trong ethanol 96 %. Phải chứa từ 96,5 % đến 102,5 % hàm lượng glyceryl trinitrat ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu hoặc hơi vàng. Có thể trộn lẫn với aceton và ethanol 96 %. Glyceryl trinitrat nguyên chất thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, trộn lẫn với aceton.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, C.
Nhóm II: B, C.
Khi pha loãng dung dịch glyceryl trinitrat phải sử dụng ethanol khan nếu không các giọt glyceryl trinitrat nguyên chất có thể tách khỏi dung dịch.
Sau phép thử, phần cắn và dung dịch còn lại phải được đun nóng cách thủy với dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) trong 5 min.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của glyceryl trinitrat chuẩn. Chuẩn bị mẫu bằng cách nhỏ 50 µl dung dịch chế phẩm [pha loãng bằng *ethanol (TT)* để được dung dịch 1 % (kl/tt) glyceryl trinitrat, nếu cần] lên viên nén dẹt kali bromid. Bay hơi dung môi trong chân không.
B. Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Ethyl acetat - toluen (20 : 80).
Dung dịch thử: Pha loãng một lượng chế phẩm tương đương với 50 mg glyceryl trinitrat thành 100 ml với *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,05 ml *dung dịch glyceryl trinitrat (TT)* thành 1 ml với *aceton (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 2/3 chiều dài của bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí. Phun bản mỏng bằng *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. 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.
C. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu về giới hạn hàm lượng.

Màu sắc của dung dịch
Pha loãng dung dịch chế phẩm đến nồng độ 1 % với *ethanol (TT)*, nếu cần. Dung dịch phải không được có màu đậm hơn màu của dung dịch màu mẫu V_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Nitrat vô cơ
Không được quá 0,5 % hàm lượng glyceryl trinitrat, tính theo kali nitrat.
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: Dùng dung dịch chế phẩm. Pha loãng đến nồng độ 1 % với *ethanol (TT)*, nếu cần.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5 mg *kali nitrat (TT)* trong 1 ml *nước* rồi pha loãng thành 100 ml bằng *ethanol (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 2/3 chiều dài của bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí đến khi hết acid acetic, phun bằng *dung dịch*

kali iodid - tinh bột (TT). 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.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm thử tương ứng với 2 mg glyceryl trinitrat trong pha động và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,10 g dung dịch glyceryl trinitrat chuẩn và một lượng pentaerythrityl tetranitrat loãng tương ứng với 1,0 mg pentaerythrityl tetranitrat trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lắc siêu âm và lọc nếu cần.

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

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic chính.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của glyceryl trinitrat và pic của pentaerythrityl tetranitrat ít nhất là 2,0.

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

Diện tích của bất cứ pic nào, ngoài pic chính, không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %, tính theo glyceryl trinitrat) và tổng diện tích của các pic đó không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (3 %, tính theo glyceryl trinitrat).

Loại bỏ các pic với diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dug dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Định lượng

Dung dịch thử: Lấy chính xác một lượng dung dịch chế phẩm tương ứng với khoảng 1,0 mg glyceryl trinitrat hòa vào *methanol (TT)* trong bình định mức dung tích 250 ml. Thêm *methanol (TT)* tới vạch.

Dung dịch đối chiếu: Cân chính xác khoảng 70,0 mg *natri nitrit (TT)* hòa tan vào *methanol (TT)* trong bình định mức dung tích 250 ml. Thêm *methanol (TT)* tới vạch. Pha loãng 5,0 ml dung dịch trên thành 500,0 ml bằng *methanol (TT)*.

Lần lượt lấy 10,0 ml dung dịch thử, 10,0 ml dung dịch đối chiếu và 10,0 ml *methanol (TT)* vào 3 bình định mức dung tích 50 ml. Thêm vào mỗi bình 5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*, đậy nắp, trộn đều, rồi để yên ở nhiệt độ phòng trong 30 min. Thêm 10 ml *dung dịch acid sulfanilic (TT)* và 10 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*, trộn đều. Sau đúng 4 min thêm 10 ml *dung dịch naphthylethylendiamin dihydroclorid (TT)*, pha loãng bằng *nước* đến vạch và trộn đều. Sau 10 min, đo độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu ở 540 nm, sử dụng dung dịch trong bình định mức có chứa 10,0 ml *methanol (TT)* làm mẫu trắng.

Tính khối lượng glyceryl trinitrat (mg) trong dung dịch thử bằng công thức:

$$\frac{A_T \times m_S \times C}{A_R \times m_T \times 60{,}8 \times 100}$$

Trong đó:

A_T là độ hấp thụ của dung dịch thử.

m_T là khối lượng (mg) của glyceryl trinitrat trong dung dịch thử.

C là hàm lượng của natri nitrit pha dung dịch đối chiếu.

A_R là độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

m_T là khối lượng cân (mg) của natri nitrit.

Bảo quản

Bảo quản các dung dịch loãng (1 %) tránh ánh sáng, ở nhiệt độ từ 2 °C đến 15 °C. Bảo quản các dung dịch đậm đặc hơn tránh ánh sáng, ở nhiệt độ từ 15 °C đến 20 °C.

Loại thuốc

Thuốc giãn mạch.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN GLYCERYL TRINITRAT

Tabellae Glicerylis trinitratis

Viên nén glyceryl trinitrat là viên ngậm dưới lưỡi được pha chế bằng cách thêm dung dịch glyceryl trinitrat có nồng độ thích hợp vào các hạt manitol đã sấy khô, trộn nhẹ nhàng, sấy khô ở nhiệt độ không quá 50 °C hoặc không sấy trong thời gian không quá 4 h và dập viên.

Chú ý: Glyceryl trinitrat dạng không pha loãng có thể phát nổ do sự va đập hoặc do nhiệt độ cao. Cần có biện pháp đề phòng thích hợp và nên chia từng lượng nhỏ khi vận chuyển.

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

Hàm lượng glyceryl trinitrat, $C_3H_5N_3O_9$, từ 85,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Pha động: Toluen.

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên chứa 0,5 mg glyceryl trinitrat với 1 ml *aceton (TT)*, ly tâm.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng một lượng dung dịch glyceryl trinitrat chuẩn với *nước* vừa đủ để thu được dung dịch glyceryl trinitrat 0,05 %.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, sấy khô bản mỏng, phun *dung dịch diphenylamin 1 % trong acid sulfuric (TT)* và chiếu đèn tử ngoại ở bước sóng 365 nm trong 15 min. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày. Vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu.

B. Chiết một lượng bột viên tương ứng 3 mg glyceryl trinitrat với 5 ml *ether (TT)*, lọc. Bốc hơi ether, hòa tan cặn trong 0,2 ml *acid sulfuric (TT)* có chứa một lượng rất nhỏ *diphenylamin (TT)*, xuất hiện màu xanh lam đậm.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - nước (40 : 60), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên chứa 2,5 mg glyceryl trinitrat, hòa trong 10 ml *acetonitril (TT)*, siêu âm để hòa tan, lọc qua màng lọc 4 µm, pha loãng 1 thể tích dịch lọc với 1 thể tích *nước*.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động.

Dung dịch phân giải: Pha dung dịch glyceryl trinitrat chuẩn với *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* để được dung dịch chứa 0,05 % glyceryl trinitrat. Làm nóng dung dịch trong lọ phản ứng ở 100 °C trong 30 min.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (250 × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Cột Nucleosil ODS là thích hợp).

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

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

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm lần lượt các dung dịch trên. triển khai sắc ký trong khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic chính. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ thu được từ dung dịch phân giải có pic chính của glyceryl trinitrat và pic của tạp chất dinitrat, hai pic này phải tách rõ ràng, thời gian lưu tương đối của pic tạp chất dinitrat so với pic của glyceryl trinitrat khoảng 0,5.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất cứ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1 %) và tổng diện tích của các pic phụ không lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện sắc ký như mục Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Thêm 2 ml *acetonitril (TT)* vào một viên, siêu âm trong 5 min để hòa tan, lọc qua màng lọc 4 µm, pha loãng 1 thể tích dịch lọc với 1 thể tích *nước*.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch glyceryl trinitrat chuẩn với pha động để được dung dịch glyceryl trinitrat có nồng độ tương đương với nồng độ dung dịch thử.

Dung dịch phân giải: Pha loãng dung dịch glyceryl trinitrat chuẩn với *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* để được dung dịch chứa 0,05 % glyceryl trinitrat. Làm nóng dung dịch trong lọ phản ứng ở 100 °C trong 30 min.

Cách tiến hành:

Tiêm lần lượt các dung dịch trên.

Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ thu được từ dung dịch phân giải có pic chính của glyceryl trinitrat và pic của tạp chất dinitrat, hai pic này phải tách rõ ràng, thời gian lưu tương đối của pic tạp chất dinitrat so với pic của glyceryl trinitrat khoảng 0,5.

Tính hàm lượng glyceryl trinitrat, $C_3H_5N_3O_9$, trong mỗi viên dựa vào diện tích pic glyceryl trinitrat trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_3H_5N_3O_9$ của dung dịch glyceryl trinitrat chuẩn.

Định lượng

Lấy kết quả trung bình của hàm lượng 10 viên thu được ở mục Độ đồng đều hàm lượng.

Bảo quản

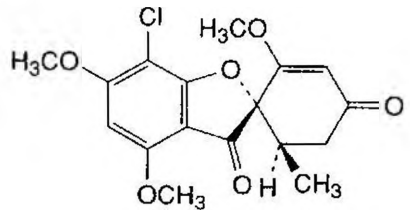
Viên nén glyceryl trinitrat nên bảo quản trong lọ thủy tinh nắp vặn bằng nhôm hoặc bằng thiếc, tránh ánh sáng. Tránh đóng gói thêm các chất có thể hấp thụ glyceryl trinitrat. Đơn vị đóng gói cho bệnh nhân không nên quá 100 viên.

Loại thuốc

Thuốc giãn mạch. Dự phòng cơn đau thắt ngực.

GRISEOFULVIN

Griseofulvinum



$C_{17}H_{17}ClO_6$ P.t.l: 352,8

Griseofulvin là (1'*S*,3-6'*R*)-7-cloro-2',4,6-trimethoxy-6'-methylspiro[benzofuran-2(3*H*),1'-[2]cyclohexen]-3,4'-dion, thu được từ việc nuôi cấy chủng *Penicillium griseofulvum* hoặc bằng các phương pháp khác; phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{17}H_{17}ClO_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột mịn màu trắng hoặc trắng ánh vàng, kích thước hạt thường nhỏ hơn 5 µm mặc dù vẫn có thể có các hạt kích thước lớn hơn 30 µm. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong dimethylformamid và trong tetracloroethan, khó tan trong ethanol và methanol.

Nhiệt độ nóng chảy khoảng 220 °C.

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 griseofulvin chuẩn.
B. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 1 ml *acid sulfuric (TT)*, thêm khoảng 5 mg bột *kali dicromat (TT)*. Màu đỏ tối tạo thành.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 0,75 g chế phẩm trong *dimethylformamid (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V_4 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid
Lắc 0,25 g chế phẩm với 20 ml *ethanol 96 % (TT)* để tạo thành hỗn dịch. Thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)*. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ)* để làm chuyển màu của chỉ thị không quá 1,0 ml.

Góc quay cực riêng
Phải từ +354° đến +364° tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *dimethylformamid (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 0,2 g *diphenylanthracen (TT)* trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *aceton (TT)*, thêm 1,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml với *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5,0 mg griseofulvin chuẩn trong *aceton (TT)*, thêm 1,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml với *aceton (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột thủy tinh (1 m × 4 mm) được nhồi pha tĩnh là *diatomit dùng cho sắc ký khí* đã được tẩm 1 % (kl/kl) *poly[(cyanopropyl)(methyl)][(phenyl)(methyl)]siloxan.*
Khí mang là nitrogen dùng cho sắc ký với tốc độ dòng 50 ml/min đến 60 ml/min.
Detector ion hóa ngọn lửa.
Nhiệt độ cột 250 °C, nhiệt độ buồng tiêm 270 °C và nhiệt độ detector 300 °C.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với khoảng thời gian gấp ba lần thời gian lưu của pic tương ứng với griseofulvin (khoảng 11 min).
Tiêm dung dịch đối chiếu, tính tỷ số giữa diện tích pic của griseofulvin và diện tích pic của chuẩn nội (R_s).
Tiêm dung dịch thử (2), tính tỷ số giữa diện tích pic của declorogriseofulvin (thời gian lưu tương đối so với griseofulvin khoảng 0,6) và diện tích pic của chuẩn nội (R_1).
Tính tỷ số như trên đối với dehydrogriseofulvin (pic có thời gian lưu tương đối so với griseofulvin khoảng 1,4) được R_2.
Giá trị R_1/R_s phải không lớn hơn 0,6 và giá trị R_2/R_s phải không lớn hơn 0,15.

Tạp chất tan trong ether dầu hỏa
Không được quá 0,2 %.
Lắc 1,0 g chế phẩm với 20 ml *ether dầu hỏa (TT)*. Đun sôi hồi lưu trong 10 min. Làm nguội, lọc, rửa phễu lọc ba lần, mỗi lần với 15 ml *ether dầu hỏa (TT)*. Gộp dịch lọc và các dịch rửa, bay hơi trên cách thủy tới khô. Sấy cắn ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Khối lượng của cắn không được lớn hơn 2 mg.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,0 g; 100 °C đến 105 °C).

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

Định lượng
Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 200,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *ethanol (TT)*. Đo độ hấp thụ tại cực đại 291 nm (Phụ lục 4.1). Tính hàm lượng $C_{17}H_{17}ClO_6$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 686 là giá trị A (1 %, 1 cm) tại bước sóng 291 nm.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Chống nấm.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN GRISEOFULVIN
Tabellae Griseofulvini

Là viên nén chứa griseofulvin.
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 griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với 125 mg griseofulvin với 20 ml *cloroform (TT)*, thêm 1 g *natri sulfat khan (TT)*, lắc đều và lọc. Bốc hơi dịch lọc đến khô và sấy ở áp suất giảm không quá 0,7 kPa trong 1 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của griseofulvin.
B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 80 mg griseofulvin với 150 ml *ethanol 96 % (TT)* trong 20 min. Pha loãng với *ethanol 96 % (TT)* đến vừa đủ 200 ml và lọc. Pha loãng

tiếp 2 ml dịch lọc thành 100 ml với *ethanol 96 % (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ 240 nm đến 400 nm phải có hai cực đại hấp thụ ở 291 nm, 325 nm và một vai ở 250 nm.

C. Hòa tan 5 mg bột viên trong 1 ml *acid sulfuric đậm đặc (TT)* và thêm 5 mg *kali dicromat (TT)* đã được nghiền mịn, xuất hiện màu đỏ.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml *dung dịch natri lauryl sulfat 1,5 %* .

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan chế phẩm, lọc (bỏ dịch lọc đầu). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được ở bước sóng cực đại 291 nm, pha loãng dịch lọc (nếu cần) bằng *methanol 80 %*. Tính lượng griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$, được hòa tan từ viên theo A (1 %, 1cm). Lấy 725 là giá trị A (1 %, 1cm) ở cực đại 291 nm.

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

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Hòa tan 50 mg 9,10-diphenylanthracen (chuẩn nội) trong *cloroform (TT)* vừa đủ 50 ml (Dung dịch A).

Dung dịch (1): Hòa tan 5 mg griseofulvin đối chiếu trong *cloroform (TT)*, thêm 2 ml dung dịch A và *cloroform (TT)* vừa đủ 200 ml. Bốc hơi 20 ml dung dịch này còn khoảng 1 ml.

Dung dịch (2): Thêm 60 ml *cloroform (TT)* vào một lượng bột viên tương ứng với 50 mg griseofulvin, vừa đun vừa lắc ở 60 °C trong 20 min, làm nguội và pha loãng thành 100 ml bằng *cloroform (TT)*. Ly tâm và bốc hơi 20 ml lớp chất lỏng trong ở trên còn khoảng 1 ml.

Dung dịch (3): Chuẩn bị như dung dịch (2) nhưng thêm 1 ml dung dịch A trước khi pha loãng thành 100 ml bằng *cloroform (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh (1 m × 4 mm) được nhồi chất mang *diatomit* đã được rửa bằng acid và silan hóa tẩm 1 % (kl/kl) pha tĩnh *cyanopropylmethyl phenyl methyl silicon* (OV-225 là thích hợp).

Duy trì nhiệt độ cột ở 250 °C.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch (3), nếu có xuất hiện các pic tương ứng với declorogriseofulvin (thời gian lưu bằng khoảng 0,6 lần thời gian lưu của griseofulvin) và/hoặc pic tương ứng với dehydrogriseofulvin (thời gian lưu bằng khoảng 1,4 lần thời gian lưu của griseofulvin) thì tỷ số giữa diện tích của pic tương ứng với declorogriseofulvin và pic tương ứng với dehydrogriseofulvin trên diện tích pic chất chuẩn nội lần lượt phải không quá 0,6 lần và 0,15 lần tỷ số giữa diện tích của pic griseofulvin trên diện tích pic chất chuẩn nội trên sắc ký đồ thu được của dung dịch (1).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn một hỗn hợp gồm 57 thể tích *dung dịch kali dihydrophosphat 0,05 M (TT)*, 38 thể tích *acetonitril (TT)* và 5 thể tích *methanol (TT)*. Điều chỉnh pH của hỗn hợp đến 3,7 ± 0,2 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung dịch chuẩn nội: Chuẩn bị một dung dịch diazepam trong *ethanol (TT)* có nồng độ 0,7 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên. Nghiền viên thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg griseofulvin, chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 70 ml *ethanol (TT)*, lắc siêu âm 30 min, để nguội về nhiệt độ phòng. Thêm *ethanol (TT)* đến định mức và trộn đều. Lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc thu được cho vào bình định mức 50 ml, thêm chính xác 5,0 ml dung dịch chuẩn nội rồi pha loãng với *ethanol (TT)* đến định mức và trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị tương tự như dung dịch thử, nhưng thay bột viên bằng một lượng cân chính xác khoảng 100 mg griseofulvin chuẩn.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) có chứa pha tĩnh C (5 µm hoặc 10 µm) (cột Lichrosorb RP18 là thích hợp).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn theo chỉ dẫn trong phần cách tiến hành ở dưới đây. Hiệu lực cột xác định trên pic chính griseofulvin không ít hơn 800 đĩa lý thuyết. Hệ số phân giải giữa các pic của griseofulvin và diazepam phải lớn hơn 1,5.

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

Tính hàm lượng griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$, trong viên từ tỷ số giữa diện tích pic griseofulvin trên diện tích pic diazepam thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và tỷ số giữa diện tích pic griseofulvin trên diện tích pic diazepam thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, và hàm lượng $C_{17}H_{17}ClO_6$ của griseofulvin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

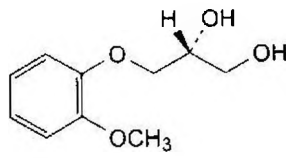
Thuốc chống nấm.

Hàm lượng thường dùng

0,1 g; 0,25 g.

GUAIFENESIN

Guaifenesinum



và đồng phân đối quang

$C_{10}H_{14}O_4$ P.t.l: 198,2

Guaifenesin là (2*RS*)-3-(2-methoxyphenoxy)propan-1,2-diol, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{10}H_{14}O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, hơi 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 guaifenesin chuẩn.

B. Điểm chảy: Từ 79 °C đến 83 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Methylen clorid - propanol (20 : 80).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 30 mg guaifenesin chuẩn trong 10 ml *methanol (TT).*

Dung dịch thử: Hòa tan 30 mg chế phẩm trong 10 ml *methanol (TT).*

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 hơn 2/3 bản mỏng, để khô bản mỏng ngoài không khí. Phun lên bản mỏng hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch kali fericyanid 1 %, dung dịch sắt (III) clorid 20 %* và *ethanol 96 %(TT).* 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.

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)*, đun nóng nhẹ nếu cần và pha loãng đến 50 ml với cùng dung môi.

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

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,05 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* để làm thay đổi màu của chỉ thị không quá 0,1 ml.

Thêm 0,15 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Lượng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* để làm chuyển màu của chỉ thị sang màu đỏ không quá 0,1 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acid acetic băng - nước (10 : 990).

Pha động B: Acetonitril.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *acetonitril (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 bằng *acetonitril (TT).* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *acetonitril (TT).*

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg *guaiacol* (tạp chất A) trong *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *acetonitril (TT).*

Dung dịch phân giải (3): Hòa tan 50,0 mg *guaiacol* trong *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch thử.

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 276 nm.

Tốc độ dòng: 1 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 - 32	80 → 50	20 → 50
32 - 33	50 → 80	50 → 20
33 - 40	80	20

Thời gian lưu tương đối so với guaifenesin (khoảng 8 min): Tạp chất B khoảng 0,9; tạp chất A khoảng 1,4; tạp chất C khoảng 3,1 và tạp chất D khoảng 3,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa guaifenesin và tạp chất A ít nhất là 3,0.

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

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

Diện tích pic của tạp chất B không được lớn hơn hai lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1 %).

Diện tích của bất kỳ pic tạp nào khác không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

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

Bỏ qua các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 2-methoxyphenol (guaiacol).

Tạp chất B: 2-(2-methoxyphenoxy)propan-1,3-diol (B-isomer).

Tạp chất C: 1,1'-oxybis[3-(2-methoxyphenoxy)-propan-2-ol] (bisether).

Tạp chất D: 1,3-bis(2-methoxyphenoxy)propan-2-ol.

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 chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT)* trong hỗn hợp *nước - ethanol 96 %* (1 : 9) để thu được dung dịch chì mẫu 2 phần triệu. Dùng dung dịch chì 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).

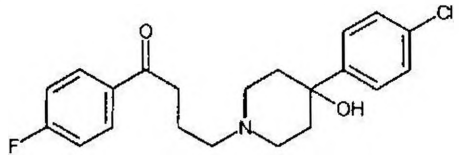
Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

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 (CĐ)* sử dụng 0,25 ml *dung dịch phenolphtalein (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 µl 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 cắn 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 V_7 (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.

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 chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT)* trong hỗn hợp *nước - ethanol 96 %* (1 : 9) để thu được dung dịch chì mẫu 2 phần triệu. Dùng dung dịch chì 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).

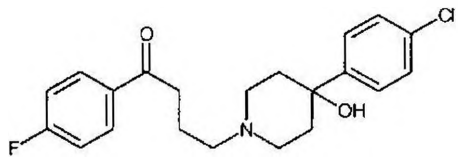
Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

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 (CĐ)* sử dụng 0,25 ml *dung dịch phenolphtalein (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 µl 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 cắn 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 V_7 (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 α-naphtholbenzein (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* đến khi dung dịch chuyển thành màu xanh (Phụ lục 10.6). Song song tiến hành làm mẫu trắng.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 37,59 mg $C_{21}H_{23}ClFNO_2$.

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, $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, 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 cắn thu được ở nhiệt độ 60 °C, áp suất không quá 0,7 kPa. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn 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* GF_{254}.
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 cắn 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 ấm 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, $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, có trong một viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ 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, $C_{21}H_{23}ClFNO_2$, 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 $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ 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

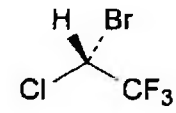
Thuốc an thần.

Hàm lượng thường dùng

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

HALOTHAN

Halothanum



và đồng phân đối quang

$C_2HBrClF_3$ 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 tricloroethylen.

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 đối chiếu của halothan. Phổ của chế phẩm được đo trong cóng có độ dày 0,1 mm.
B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Khoảng chưng 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 tía bromocresol (TT)*

Không quá 0,1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* hay 0,6 ml *dung dịch acid hydrocloric 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 triclorotrifluoroethan chuẩn làm chất chuẩn nội.
Dung dịch thử (1): Sử dụng chế phẩm.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml triclorotrifluoroethan 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.

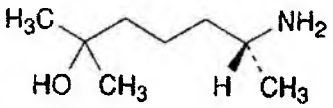
Thymol
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 0,10 g *menthol (TT)* trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử: Lấy 20,0 ml chế phẩm và thêm vào 5,0 ml dung dịch chuẩn nội.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20,0 mg *thymol (TT)* trong *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)].

Cắn không bay hơi
Không được quá 0,002 %.
Làm bay hơi 50 ml chế phẩm tới khô trên cách thủy và sấy cắn trong tủ sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 2 h. Khối lượng cắn 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

$C_8H_{19}NO.HCl$ P.t.l.: 181,7

Heptaminol hydroclorid là (6*RS*)-6-amino-2-methyl-heptan-2-ol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_8H_{19}NO.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hay gần như trắng.
Dễ 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. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của heptaminol hydroclorid chuẩn.
B. Ở mục Tạp 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 dioxyd (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 VN_6 (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.

Tạp 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 thu 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 tạp chất A chuẩn của heptaminol [(2*RS*)-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: Chấm 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 tạp 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 tạp 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 $C_8H_{19}NO.HCl$.

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, $C_8H_{19}NO.HCl$, 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: Chấm 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).

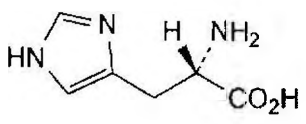
Định lượng
Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 140 mg heptaminol hydroclorid, hòa tan trong 50 ml *ethanol 96 % (TT)*, thêm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể 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 $C_8H_{19}NO.HCl$.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Điều trị hạ huyết áp.

Hàm lượng thường dùng
187,8 mg heptaminol hydroclorid.

HISTIDIN
Histidinum



$C_6H_9N_3O_2$ P.t.l: 155,2

Histidin là acid (*S*)-2-amino-3-(imidazol-4-yl)propanoic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_6H_9N_3O_2$, 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 cặn 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 VN_7 (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: Chấm 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 hydrocloric loãng (TT)*. Chiết 3 lần, mỗi lần với 10 ml *methyl isobutyl keton (TT_1)* 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 hydrocloric 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.

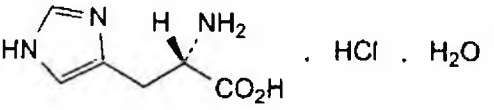
Định lượng
Hòa tan 0,130 g chế phẩm trong 50 ml *nước*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 15,52 mg $C_6H_9N_3O_2$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Acid amin.

Chế phẩm
Viên nén, nang, thuốc tiêm.

HISTIDIN HYDROCLORID MONOHYDRAT
Histidini hydrochloridum monohydricum



$C_6H_9N_3O_2.HCl.H_2O$ P.t.l: 209,6

Histidin hydroclorid monohydrat là acid (2*S*)-2-amino-3-(1*H*-imidazol-4-yl)propanoic hydroclorid 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 hydroclorid 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 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).
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 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.
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 dioxyd (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 VN_6 (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 hydrocloric 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 histidin hydroclorid 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 histidin hydroclorid 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 NH_4 (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 (TT_1)* 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 do 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.

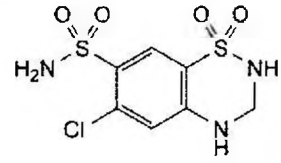
Định lượng
Hòa tan 0,160 g chế phẩm trong 50 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 19,16 mg $C_6H_{10}ClN_3O_2$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Acid amin.

Chế phẩm
Viên nén, nang, thuốc tiêm.

HYDROCLOROTHIAZID
Hydrochlorothiazidum



$C_7H_8ClN_3O_4S_2$ P.t.l: 297,7

Hydroclorothiazid là 6-cloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid 1,1-dioxyd, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ 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 aceton, 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. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của hydroclorothiazid chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm và chất chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau, hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong *ethanol (TT_1)*, bốc hơi đến khô, ghi phổ của cắn 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 phổ 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 GF_{254}.

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 hydroclorothiazid 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 µl 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 (CĐ)* và 0,15 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)*. Dung dịch phải có màu vàng. Lượng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* 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 (TT_2)* và 10,0 ml *tetrahydrofuran (TT)* vào 940 ml *dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT_1)* và trộn đều.

Pha động B: Thêm 50,0 ml *tetrahydrofuran (TT)* vào hỗn hợp gồm 500 ml *methanol (TT_2)* và 500 ml *dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT_1)* và trộn đều.

Hỗn hợp dung môi: Pha loãng 50,0 ml hỗn hợp đồng thể tích của *acetonitril (TT_1)* và *methanol (TT_2)* thành 200,0 ml bằng *dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT_1)*.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong 5 ml hỗn hợp đồng thể tích của *acetonitril (TT_1)* và *methanol (TT_2)*, siêu âm nếu cần, sau đó pha loãng thành 20,0 ml bằng *dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT_1)*.

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 (TT_1)*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 3,0 mg clorothiazid chuẩn (tạp chất A) và 3 mg hydroclorothiazid chuẩn trong 5 ml hỗn hợp đồng thể tích của *acetonitril (TT_1)* và *methanol (TT_2)*, siêu âm nếu cần, sau đó pha loãng thành 20,0 ml bằng *dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT_1)*. 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 hydroclorothiazid chuẩn trong 5 ml hỗn hợp đồng thể tích của của *acetonitril (TT_1)* và *methanol (TT_2)*, siêu âm nếu cần, và pha loãng thành 20,0 ml bằng *dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT_1)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng *dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT_1)*.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 3 mg hydroclorothiazid chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất B và C) trong 0,5 ml hỗn hợp đồng thể tích của của *acetonitril (TT_1)* và *methanol (TT_2)*, siêu âm nếu cần, và pha loãng thành 2,0 ml bằng *dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT_1)*.

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 224 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

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 → 55	0 → 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 hydroclorothiazid 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 hydroclorothiazid (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 hydroclorothiazid 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-2*H*-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-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-4-yl 1,1-dioxid)methyl]-3,4-dihydro-2*H*-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 $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ 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 $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ 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, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, 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 GF_{254}.

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 ấm 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 (TT_1*)* (10 : 60 : 940).

Pha động B: Tetrahydrofuran - methanol - dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT_1*)* (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 *acetonitril (TT)* và *methanol (TT)* (dung môi A) và pha loãng thành 100 ml bằng *dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (*TT_1*)*. 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 - acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (*TT_1*)* (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 (*TT_1*)*. 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, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, theo A (1 %, 1cm). Lấy 520 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 273 nm.

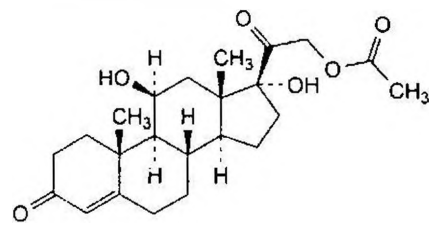
Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Thuốc lợi tiểu.

Hàm lượng thường dùng
25 mg, 100 mg.

HYDROCORTISON ACETAT

Hydrocortisoni acetas



$C_{23}H_{32}O_6$ 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 % $C_{23}H_{32}O_6$ 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* GF_{254}.
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 thủy tinh 15 ml có nút thủy tinh mài hoặc nắp bằng polytetrafluoroethylen. Thêm 10 ml *dung dịch bão hòa kali hydrocarborat 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 µl 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, để 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 × 4,6 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 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

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

Tạp chất B: 11β,17-Dihydroxypregn-4-en-3,20-dion (oxenol).
Tạp chất C: 11β,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: 11α,17-Dihydroxy-3,20-dioxopregn-4-en-21-yl acetat (*epi*-hydrocortison acetat).
Tạp chất G: 17-Hydroxy-3,20-dioxopregn-4-en-11β,21-diyl diacetat.

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 $C_{23}H_{32}O_6$ 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 $C_{23}H_{32}O_6$ 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 acetas

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, $C_{23}H_{32}O_6$, 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 % (kl/kl) 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 % (kl/kl) 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 µl 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 % (kl/kl) 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 % (kl/kl) 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 thử 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 tĩnh 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 acetas

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 cắn trên phễu lọc với từng lượng *nước* nhỏ. Sấy khô cắn ở 105 °C trong 1 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn 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 cắn 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.

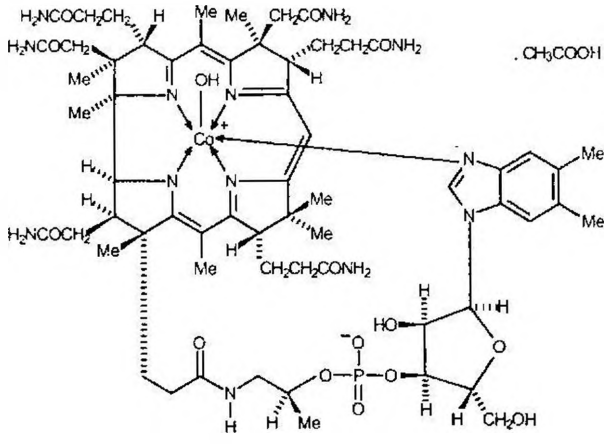
Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G.*
Dung môi khai triển: *Methanol - amoniac - cloroform* (60 : 40 : 20).
Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích của thuốc nhỏ mắt chứa 3500 IU neomycin thành 2,5 ml bằng *nước*, lắc kỹ với 3 ml *cloroform (TT)*, ly tâm và sử 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 × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh 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, $C_{23}H_{32}O_6$, 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 $C_{23}H_{32}O_6$ trong hydrocortison acetat chuẩn.

Bảo quản
Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

HYDROXOCOBALAMIN ACETAT
Hydroxocobalamini acetas



$C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P.\ C_2H_4O_2$ P.t.l: 1406,0

Hydroxocobalamin acetat là Coα-[α-(5,6-dimethyl-benzimidazolyl)]-Coβ-hydroxocobamid acetat, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P.C_2H_4O_2$, 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 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 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.

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 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 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 hydrocloric 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 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 $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P.C_2H_4O_2$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 187 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở 351 nm.

Bảo quản

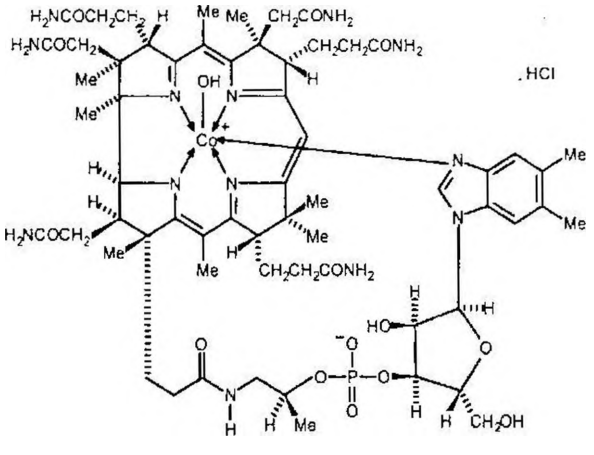
Trong bao bì kín và ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin B_{12}.

HYDROXOCOBALAMIN CLORID

Hydroxocobalamini chloridum



$C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P.HCl$ P.t.l: 1383,0

Hydroxocobalamin clorid là Coα-[α-(5,6-dimethyl-benzimidazolyl)]-Coβ-hydroxocobalamid clorid, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P.HCl$, 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 % (tt/tt) *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 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 hydrocloric 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 % (tt/tt) *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 $C_{62}H_{89}CoN_{13}O_{15}P.HCl$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 190 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở 351 nm.

Bảo quản

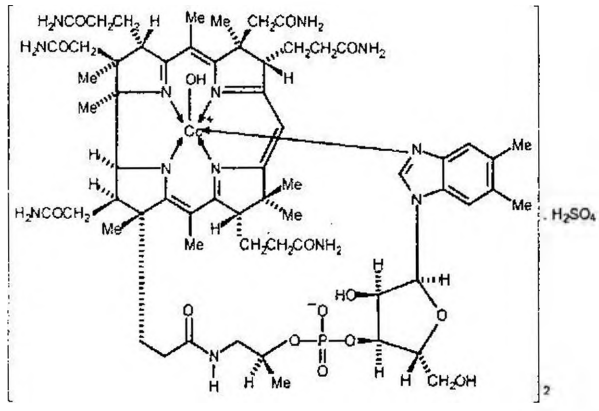
Trong bao bì kín, ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin B_{12}.

HYDROXOCOBALAMIN SULFAT

Hydroxocobalamini sulfas



$C_{124}H_{178}Co_2N_{26}O_{30}P_2.H_2SO_4$ P.t.l: 2791,0

Hydroxocobalamin sulfat là di-(Coα-[α-(5,6-dimethyl-benzimidazolyl)]-Coβ-hydroxocobalamid) sulfat, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{124}H_{178}Co_2N_{26}O_{30}P_2.H_2SO_4$, 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 tử 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 hydrocloric 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 tử 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 $C_{124}H_{178}Co_2N_{26}O_{30}P_2.H_2SO_4$ 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 B_{12}.

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 hydrocloric 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 hydrocloric 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

Hydroxyethylcelulose là celulose 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 dioxyd (TT)*. Sau 10 min, pha loãng thành 100 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (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 tanic 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 mẩu 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 hydrocloric 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 (TT_2)* 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 hydroxyethylcelulose có độ nhớt biểu kiến không lớn hơn 1000 mPa·s.
Không được quá 0,2 % tính theo chế phẩm đã làm khô với hydroxyethylcelulose 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 NO_3): 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 hydroxyethylcelulose 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 NO_3)* thành 100,0 ml bằng *dung dịch đệm* và trộn đều. Nếu hydroxyethylcelulose 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 NO_3)* 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 $C_2H_2O_2$ (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 (TT_2)* 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 (TT_2)* 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)
Cột	0 - 6	60
	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 chì 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.

HYDROXYETHYLMETHYLCELULOSE
Hydroxyethylmethylcellulosum

Hydroxyethylmethylcelulose là celulose 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, aceton, 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 dioxyd (TT)* đã được đun nóng đến 90 °C. Để nguội, thêm *nước không có carbon dioxyd (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 tanic 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 mẩu 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 hydrocloric 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 để 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_3)*, 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 V_6 (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
Hyroxypropylcellulosum

Hyroxypropylcelulose là celulose được *O*-(2-hydroxypropyl) hóa một phần. Chứa không quá 0,6 % silic (SiO_2).

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 dioxyd (TT)* đã được đun nóng đến 90 °C. Để nguội, điều chỉnh đến khối lượng 100 g bằng *nước không có carbon dioxyd (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 mẩu giấy lọc được tẩm hỗn hợp vừa được chuẩn bị gồm 1 thể tích *dung dịch dietanolamin 20 %* (tt/tt) và 11 thể tích *dung dịch natri nitroprusiat 5 % (TT)* và đã được điều chỉnh pH đến khoảng 9,8 bằng *dung dịch acid hydrocloric 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 khoáng 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_2)*, 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 V_6 (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.

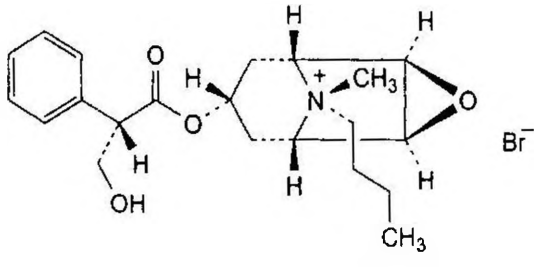
Silica
Không được quá 0,6 %.
Thêm một lượng vừa đủ *ethanol 96 % (TT)* vào cắn thu được ở mục Tro sulfat để thấm ướt cắn hoàn toàn. Thêm từng lượng nhỏ 6 ml *acid hydrofluoric*. Bốc hơi đến khô ở nhiệt độ 95 °C đến 105 °C, tiến hành cẩn thận để tránh mất mẫu. Làm lạnh và tráng thành chén platin bằng 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 cắn thu được trong mục Tro sulfat trừ đi lượng cắn 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 % (kl/kl).
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-[[(2*S*)-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 cắn 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 thu 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 thu 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: (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-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 (2*RS*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoic (acid DL-tropic).
Tạp chất C: (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-7-[[(2*S*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoyl]oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.$0^{2,4}$] nonan (methylhyoscin).
Tạp chất D: (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*r*)-7-[[(2*S*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoyl] oxy]-9-methyl-9-propyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.$0^{2,4}$]nonan (propylhyoscin).
Tạp chất E: (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-9-butyl-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.$0^{2,4}$] nonan-7-yl (2*S*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoat (*N*-butylhyoscin).
Tạp chất F: (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*s*)-9-butyl-7-[[(2*S*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoyl]oxy]-9-methyl-3-oxa-9-azoniatricyclo [3.3.1.$0^{2,4}$]nonan (pseudo-isomer).
Tạp chất G: (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*r*)-9-butyl-9-methyl-7-[(2-phenyl-prop-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 (CĐ)*. 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 (CĐ)* tương đương với 44,04 mg $C_{21}H_{30}BrNO_4$.

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, $C_{21}H_{30}BrNO_4$, 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 cắn thu được trong 5 ml *acetonitril (TT)*. Bay hơi đến khô và làm khô cắn ở 50 °C, áp suất không quá 0,7 kPa trong 1 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của hyoscin butylbromid.
B. Lấy 1 mg cắn 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 cắn 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 cắn với 50 ml *nước* và lọc. Phổ 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 hydrocloric 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 hydrocloric 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 hydrocloric 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 F_{254} hiệu năng cao (Bản mỏng Merck silica gel 60 F_{254} 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 hydrocloric 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 hydrocloric 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 hydrocloric 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 hydrocloric 0,01 M (TT).*
Cách tiến hành:
Chấm 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 %).

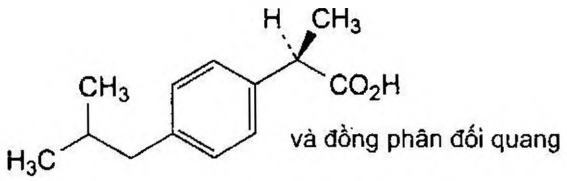
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, điều kiện sắc ký: Như mô tả trong mục Hyoscin.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng với 40 mg hyoscin butylbromid, thêm 60 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,001 M (TT)*, lắc kỹ, siêu âm 15 min, để nguội, pha loãng với *dung dịch acid hydrocloric 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 hydrocloric 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, $C_{21}H_{30}BrNO_4$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{30}BrNO_4$ 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



$C_{13}H_{18}O_2$ P.t.l: 206,3

Ibuprofen là acid (2*RS*)-2-[4-(2-methylpropyl)phenyl] propanoic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{13}H_{18}O_2$, 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: Chấm 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* (TT_1) và 600 ml *nước (TT)* để cân bằng rồi thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Pha động B: *Acetonitril* (TT_1).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 2 ml *acetonitril* (TT_1) 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* (TT_1) (dung dịch A). Hòa tan 20 mg ibuprofen chuẩn trong 2 ml *acetonitril* (TT_1), 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* (TT_1) 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 (2*RS*)-2-[3-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic.

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

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

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

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

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

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

Tạp chất N: Acid (2RS)-2-(4-ethylphenyl)propanoic.
Tạp chất K: Acid (2*RS*)-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 (2*RS*)-2-hydroxy-2-[4-(2-methylpropyl)phenyl] propanoic.
Tạp chất P: (2*RS*)-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-dimethyl-formamid 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 cắn 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 cắn trong 5 ml *ethyl acetat (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột silica nung chảy kích thước (25 m × 0,53 mm) được phủ pha tĩnh *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 phenolphtalein (TT)* 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 $C_{13}H_{18}O_2$.

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, $C_{13}H_{18}O_2$, 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. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại của ibuprofen chuẩn.
B. Cắn thu được ở trên, sau khi kết tinh lại với *ether dầu hỏa (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

khi 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 GF_{254}.

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 chiết 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: Chấm 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 tĩnh 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

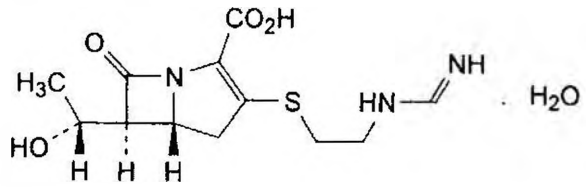
Thuốc chống viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng

200 mg; 400 mg; 600 mg.

IMIPENEM

Imipenemum



$C_{12}H_{17}N_3O_4S.H_2O$ P.t.l: 317,4

Imipenem là acid (5*R*,6*S*)-6-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-3-[[2-[(iminomethyl)amino]ethyl]sulphanyl]-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 (TT_3)* 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 dioxyd (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 (TT_3)* 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 độc tố 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 độc tố 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, $C_{12}H_{17}N_3O_4S$, dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{12}H_{17}N_3O_4S$ 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
Imipemeni 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, $C_{12}H_{17}N_3O_4S$, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng cilastatin, $C_{16}H_{26}N_2O_5S$, 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 $C_{12}H_{17}N_3O_4S$ trong imipenem monohydrat chuẩn và $C_{16}H_{26}N_5O_2S$ trong cilastatin amoni chuẩn, tính hàm lượng phần trăm imipenem, $C_{12}H_{17}N_3O_4S$, và cilastatin, $C_{16}H_{26}N_2O_5S$, có trong chế phẩm.

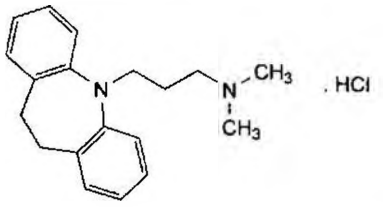
Bảo quản
Bảo quản trong lọ kín, vô khuẩn, tránh ánh sáng.

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



$C_{19}H_{24}N_2.HCl$ P.t.l.: 316,9

Imipramin hydroclorid là 3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo [*b,f*] azepin-5-yl)-*N,N*-dimethylpropan-1-amin hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{19}H_{24}N_2.HCl$, 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 dioxyd (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 VN_6 (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 $C_{19}H_{24}N_2.HCl$.

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, $C_{19}H_{24}N_2.HCl$, 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 *aceton (TT)*. Rửa tủa với *ether (TT)*, sấy chân không ở 105 °C. Tủa thu được phải đáp ứng các phép thử sau:
A. Điểm chảy: 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).

Tạp 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 hydrocloric - 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 cắn 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: 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. 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 giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 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 hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính lượng imipramin hydroclorid, $C_{19}H_{24}N_2.HCl$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được, lấy 264 là giá trị A (1 %,1 cm) của imipramin hydroclorid ở bước sóng cực đại 250 nm.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng imipramin hydroclorid, $C_{19}H_{24}N_2.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

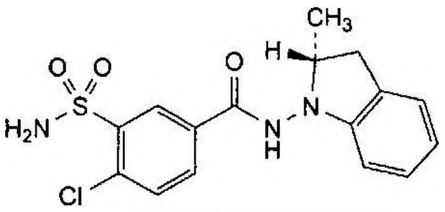
Định lượng
Cân 20 viên đã loại bỏ vỏ bao nếu cần và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 10 viên vào bình định mức 500 ml, thêm khoảng 300 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, lắc nhẹ nhàng trên máy lắc trong 30 min, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc qua bông thủy tinh. Pha loãng dung dịch này với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để có dung dịch thử cuối cùng có nồng độ 0,0025 % imipramin hydroclorid. 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 hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng imipramin hydroclorid, $C_{19}H_{24}N_2.HCl$, có trong chế phẩm dựa vào độ hấp thụ đo được, lấy 264 là giá trị A (1 %,1 cm) của imipramin hydroclorid 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

$C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ P.t.l: 365,8

Indapamid là 4-cloro-*N*-[(2*RS*)-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl]-3-sulfamoylbenzamid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$, 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).

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
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 bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để bản 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° đến +0,02° (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 tĩnh 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 %).
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 (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: Hoà 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 tĩnh 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, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S.½H_2O$, 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 GF_{254}.
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: Chấm riêng biệt 10 µl 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 giỏ 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 µl.
Tính hàm lượng indapamid hemihydrat, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S.½H_2O$, 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, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S.½H_2O$.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng indapamid hemihydrat, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S.½H_2O$, 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 µl.
Dung dịch thử: Nghiền mịn một viên thuốc và chuyển vào bình định mức 25 ml, dùng khoảng 15 ml *acetonitril (TT)*

để tráng 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, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S.½H_2O$, 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, $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S.½H_2O$.

Bảo quản

Để ở nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

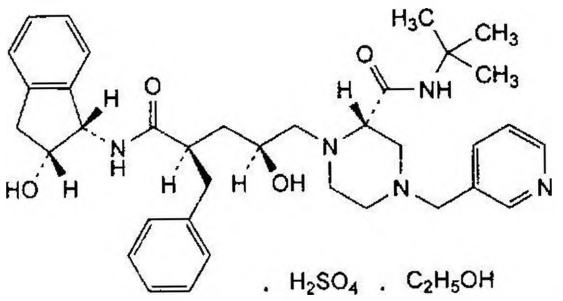
Thuốc lợi tiểu, điều trị tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

1,25 mg; 1,5 mg và 2,5 mg, tính theo indapamid hemihydrat.

INDINAVIR SULFAT

Indinaviri sulfas



$C_{36}H_{47}N_5O_4.H_2SO_4.C_2H_6O$ P.t.l: 758

Indinavir sulfat là (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)-4-(pyridin-3-ylmethyl)piperazin-2-carboxamid sulfat ethanolat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{36}H_{47}N_5O_4.H_2SO_4$, 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.

Dễ 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 (TT_1).

Dung dịch A: Hỗn hợp đồng thể tích của pha động A và *acetonitril (TT_1)*, 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 hydrocloric 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 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:
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 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 (nicotinyl 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 tĩnh 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 chì 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 tử 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 đụng 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 ± 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, cốc 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 ± 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

bình 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 tĩnh 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 tĩnh 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, $C_{36}H_{47}N_5O_4$, 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 $C_{36}H_{47}N_5O_4$ trong indinavir sulfat chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

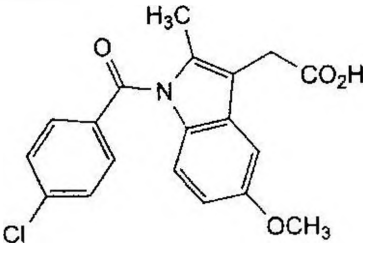
Kháng virus.

Hàm lượng thường dùng

400 mg.

INDOMETHACIN

Indomethacinum



$C_{19}H_{16}ClNO_4$ 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 % $C_{19}H_{16}ClNO_4$, 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 hydrocloric 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 hydrocloric 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_2), 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* HF_{254} 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 từ 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 phenolphtalein (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 $C_{19}H_{16}ClNO_4$.

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, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ 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* GF_{254}.

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: Chấm 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 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 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 GF_{254}.
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: Chấm 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 muội tinh thể màu đen ánh xanh trên thành ống.
B. Lấy 10 ml dung dịch bão 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 hydrocloric 0,01 N (CĐ)*; 0,2 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và 0,3 ml *dung dịch bạc nitrat 2 % (TT)*.

Cắn 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 cắn ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Khối lượng cắn 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 (CĐ)*, thêm 1 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* vào lúc cuối định lượng.
1 ml *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)* 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 cắn 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 hydrocloric 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)*.

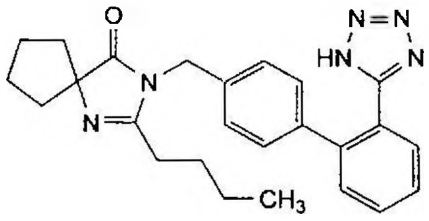
n_2 là số ml *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)* đã dùng trong phép định lượng iod.

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'-(1*H*-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 cắn 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_2)*, 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 N_7 (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 nhiễu 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_1) - 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_2)* 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_2)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *methanol (TT_2)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg chế phẩm và 5 mg tạp chất A chuẩn của irbesartan trong *methanol (TT_2)* 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_2)*.
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 percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* 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 cắn trộn đều với khoảng 250 mg *kali bromid (TT)* và dập thành viên nén. Phổ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn 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 hydrocloric 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 hydrocloric 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 hydrocloric 0,1 M (TT)* đến thể tích, lắc đều. Pha loãng dung dịch thu được với *dung dịch acid hydrocloric 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 %.

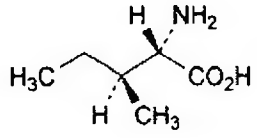
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Hòa tan 5,5 ml *acid phosphoric (TT)* trong khoảng 950 ml *nước*. Điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *triethylamin (TT)*. Thêm *nước* vừa đủ 1000 ml, lắc đều.
Pha động: *Acetonitril - dung dịch đệm* (40 : 60). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung dịch 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 × 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 (2*S*,3*S*)-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 hydrocloric 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 VN_6 (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 hydrocloric 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 hydrocloric 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 hydrocloric 0,1 M (TT).*
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg isoleucin chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 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 hydrocloric 0,1 M (TT).*
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg isoleucin chuẩn và 10 mg valin chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* 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. 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), bất 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 hydrocloric 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 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 hydrocloric loãng (TT).* Chiết 3 lần, mỗi lần với 10 ml *methyl isobutyl keton (TT_1)* 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 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.

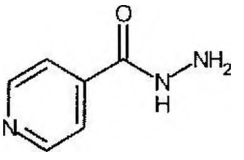
Định lượng
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 3 ml *acid formic khan (TT)*, thêm 30 ml *acid acetic khan (TT).* Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành làm mẫu trắng.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 13,12 mg $C_6H_{13}NO_2$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Acid amin.

Chế phẩm
Viên nén, nang, thuốc tiêm.

ISONIAZID
Isoniazidum



$C_6H_7N_3O$ P.t.l: 137,1

Isoniazid là pyridin-4-carbohydrazid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_6H_7N_3O$, 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. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của isoniazid chuẩn hoặc phổ hồng ngoại đối chiếu 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 VN_7 (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 GF_{254}.
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_1). 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 hydrocloric (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 (CĐ)*, 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 (CĐ)* tương đương với 3,429 mg $C_6H_7N_3O$.

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, $C_6H_7N_3O$, 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 cắn với *ethanol 96 % (TT)* thêm 2 lần nữa, mỗi lần 10 ml và gộp các dịch chiết rồi bốc hơi đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ 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 cắn 10 ml *methanol (TT)*, trộn đều sẽ xuất hiện màu đỏ tía.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ 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.

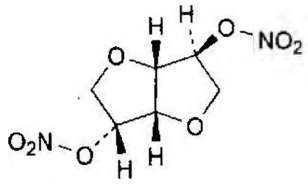
Định lượng
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,4 g isoniazid và hòa tan kỹ với *nước*. Lọc và rửa cẩn bằng *nước*, tập trung dịch lọc và dịch rửa, thêm *nước* vừa đủ 250,0 ml. Hút 50,0 ml dung dịch thu được, thêm 50 ml *nước*, 20 ml *acid hydrocloric (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 (CĐ)* 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 (CĐ)* 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 chỉ 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 cắn 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: Methylen 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: Chấm 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). Thể tích dung môi phải đong 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 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 cắn bằng *phosphor pentoxyd (TT)* dưới áp suất không quá 0,7 kPa trong 16 h. Điểm chảy của cắn 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: 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 (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 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. 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 µl.
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.

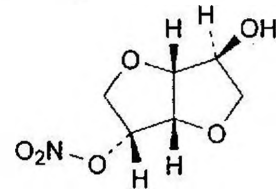
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - nước - dung dịch đệm (550 : 350 : 100).
Dung dịch đệm: Hòa tan 15,4 g *amoni acetat (TT)* trong *nước*, thêm 11,5 ml *acid acetic băng (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml. Dung dịch thu được có pH khoảng 4,7.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, 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 × 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 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
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. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn 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 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 từ 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). Thể tích dung môi phải đong 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 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 mononitrat với 10 ml *aceton (TT)* trong 5 min. Lọc, bay hơi dịch lọc đến khô ở nhiệt độ dưới 40 °C, làm khô cắn bằng *phosphor pentoxyd (TT)* dưới áp suất không quá 0,7 kPa trong 16 h. Điểm chảy của cắn 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: Toluen - aceton - 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 từ 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.
Tộc 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 tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử 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, $C_6H_9NO_6$, dựa vào diện tích pic isosorbid mononitrat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_6H_9NO_6$ của isosorbid mononitrat chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

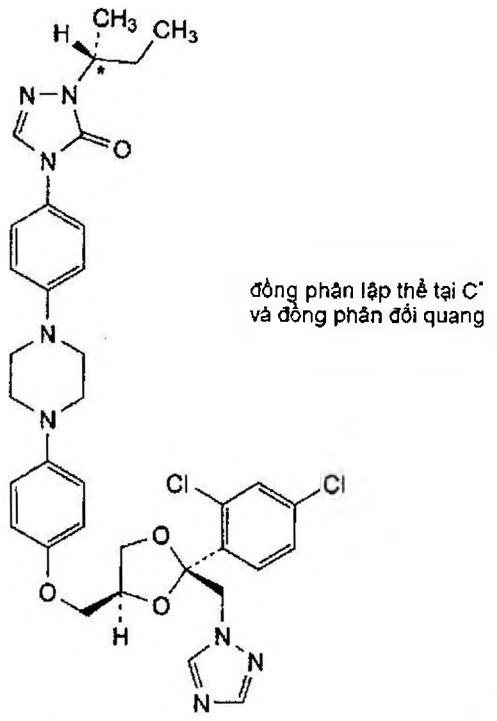
Thuốc trị đau thắt ngực.

Hàm lượng thường dùng

10 mg, 20 mg.

ITRACONAZOL

Itraconazolum



$C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ P.t.l: 706

Itraconazol là 4-[4-[4-[4-[[*cis*-2-(2,4-diclorophenyl)-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,phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$, 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 $Đ_6$ hoặc N_6 (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 hydrocloric (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 thu 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 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-[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 percloric 0,1 N* (CĐ), 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 percloric 0,1 N* (CĐ) 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 (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
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 hydrocloric 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 tĩnh C (3 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 225 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể 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 dioxyd (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 hydrocloric 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 SO_4 (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 thu 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 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 chỗ 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 (CĐ)*. 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 (CĐ)* 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.
Dễ 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 dioxyd (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 (CĐ)* hoặc 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*.

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_3)* 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 (CĐ)* 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 thẩm 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 *dibutylphtalat (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 thẩm 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 dioxyd (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 hydrocloric 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 % (tt/tt) acid acetic băng* và 0,1 ml *dung dịch bão hòa kali sulfat*. Chuẩn độ bằng *dung dịch bạc nitrat 0,01 N (CĐ)*, 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 (CĐ)* 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 P.t.l: 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 *phenolphtalein (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 hydrocloric (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch kali iodat 0,05 M (CĐ)* 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 (CĐ)* 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

$KMnO_4$ P.t.l: 158,0

Kali permanganat phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % $KMnO_4$.

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.
Dễ 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.

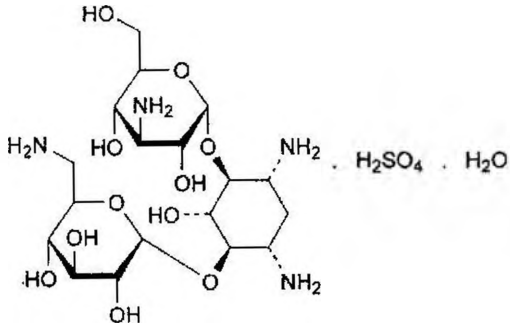
Các chất không tan trong nước
Không được quá 1,0 %.
Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 50 ml *nước*. Đun sôi, lọc qua phễu thủy tinh xốp đã cân bì trước (phễu có số độ xốp 16). Rửa cắn trên phễu bằng *nước* cho đến khi nước rửa không màu. Sấy cắn ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C cho đến khối lượng không đổi. Khối lượng cắn 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 hydrocloric loãng (TT)*. Chuẩn độ iod giải phóng ra bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)*, 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 (CĐ)* tương đương với 3,16 mg $KMnO_4$.

Bảo quản
Trong chai lọ nút kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chất sát trùng.

KANAMYCIN SULFAT
Kanamycini sulfas
Kanamycin monosulfat



$C_{18}H_{36}N_4O_{11}.H_2SO_4.H_2O$ 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 nhắt 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 aceton 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*,

để 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 dioxyd (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 dioxyd (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 (SO_4), 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 (CĐ)* và khoảng 0,5 mg *đỏ tía phtalein (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch Trilon B 0,1 M (CĐ)*, 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 (CĐ)* tương đương với 9,606 mg sulfat (SO_4).

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 µl 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:
Để bình sắc ký bão hòa dung môi trong 18 h. Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl 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 đồ đựng 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 ngậm 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 cắn với 50 ml *nước*. Thêm vào cắn 1 ml *acid hydrocloric (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 phenolphtalein (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. Cắn 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 hydrocloric loãng (TT)* và 27,5 ml *nước* vào 5,0 g chế phẩm, đun sôi trong 5 min. Lọc, rửa cắn 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 cắn 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 hydrocloric (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 cắn 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 hydrocloric (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 cắn 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 ngậm 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 cắn với 50 ml *nước*. Thêm vào cắn 1 ml *acid hydrocloric (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. Cắn thu được sau khi sấy đến khối lượng không đổi ở 105 °C không được quá 25 mg.

Tiểu 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 cắn của lần hút sau không được nhỏ hơn 70 % khối lượng cắn 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 hydrocloric (TT)*, lọc. Thêm 0,5 ml *acid nitric (TT)* vào 40 ml dịch lọc và bốc hơi đến khi được khối cắn 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 hydrocloric 0,2 M (TT)* dưới ống sinh hàn ngược trong 5 min, để nguội và lọc. Bốc hơi 50 ml dịch lọc đến khô. Cắn 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 ngậm 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 cắn với 50 ml *nước*. Thêm vào cắn 1 ml *acid hydrocloric (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.

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. Cắn thu được sau khi sấy đến khối lượng không đổi ở 105 °C không được quá 25 mg.

Tiểu 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 cắn của lần hút sau không được nhỏ hơn 70 % khối lượng cắn 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 hydrocloric (TT)*, lọc. Thêm 0,5 ml *acid nitric (TT)* vào 40 ml dịch lọc và bốc hơi đến khi được khối cắn 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.

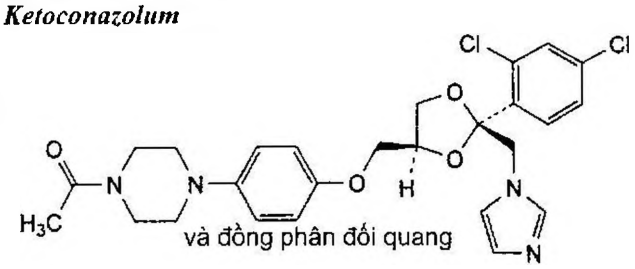
Chất hòa tan
Đun sôi 2 g chế phẩm trong 100 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,2 M (TT)* dưới ống sinh hàn ngược trong 5 min, để nguội và lọc. Bốc hơi 50 ml dịch lọc đến khô. Cắn thu được, sau khi nung ở 600 °C trong 30 min, không được quá 10 mg.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Chống tiêu chảy.

Chế phẩm
Hỗn hợp kaolin.

KETOCONAZOL
Ketoconazolum



$C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ P.t.l: 531,4

Ketoconazol là 1-acetyl-4-[4-[[(2*RS*,4*SR*)-2-(2,4-dicloro-phenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl] methoxy]phenyl]piperazin, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, 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 cắn 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 VN_4 (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_1) - Dung dịch tetrabutyl amoni hydrosulfat 0,34 % (5 : 95).
Pha động B: Acetonitril (TT_1) - 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-[[(2*RS*,4*SR*)-2-(2,4-diclorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl] 1,2,3,4-tetrahydropyrazin.
Tạp chất B: 1-acetyl-4-[4-[[(2*RS*,4*SR*)-2-(2,4-diclorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl] methoxy]-3-[4-(4-acetylpiperazin-1-yl)phenoxy]phenyl]piperazin.
Tạp chất C: 1-acetyl-4-[4-[[(2*RS*,4*RS*)-2-(2,4-diclorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl] piperazin.
Tạp chất D: 1-[4-[[(2*RS*,4*SR*)-2-(2,4-diclorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl] methoxy]phenyl]piperazin.
Tạp chất E: [(2*RS*,4*SR*)-2-(2,4-diclorophenyl)-2-(1*H*-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 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, 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 percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 26,57 mg $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$.

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, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, 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* GF_{254}.
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, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, 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 $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ trong ketoconazol chuẩn.

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

Loại thuốc
Chống nấm.

Hàm lượng thường dùng
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, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, 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* GF_{254}.
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 hydrocloric 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 hydrocloric 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 hydrocloric 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, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, 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)* vừa

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* GF_{254}.
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: 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 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: 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 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 mỏ. 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.

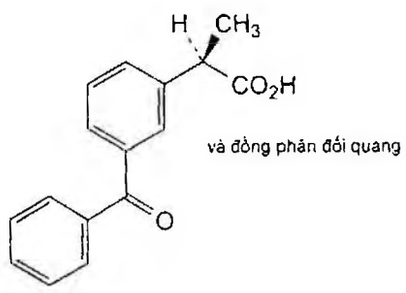
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 244 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của các diện 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, $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, 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 $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ 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
Ketoprofenum



$C_{16}H_{14}O_3$ P.t.l: 254,3

Ketoprofen là acid (2*RS*)-2-(3-benzoylphenyl)propanoic, phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % $C_{16}H_{14}O_3$, 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 aceton, 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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: Acid acetic băng - methylen clorid - aceton (1 : 49 : 50).
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg ketoprofen chuẩn trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg indometacin chuẩn trong *aceton (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 *aceton (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 V_6 (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 thu 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 m^2/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-[(1*RS*)-1-carboxyethyl]benzoic.
Tạp chất D: Acid (2*RS*)-2-[3-(4-methylbenzoyl)phenyl]propanoic.
Tạp chất E: (2*RS*)-2-(3-benzoylphenyl)propanamid.
Tạp chất F: (2*RS*)-2-(3-benzoylphenyl)propanenitril.
Tạp chất G: Acid 3-[(1*RS*)-1-cyanoethyl]benzoic.
Tạp chất H: Acid 3-(cyanomethyl)benzoic.
Tạp chất I: (3-benzoylphenyl)ethanenitril.
Tạp chất J: Acid (2*RS*)-2-[3-(2,4-dimethylbenzoyl)phenyl] propanoic.
Tạp chất K: Hỗn hợp của acid (2*RS*)-2-[3-(2,3,4-trimethylbenzoyl) phenyl]propanoic và acid (2*RS*)-2-[3-(3,4,5-trimethylbenzoyl) phenyl]propanoic.
Tạp chất L: Acid (2*RS*)-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 chì 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 $C_{16}H_{14}O_3$.

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, $C_{16}H_{14}O_3$, 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 tĩnh 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 P.t.l: 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 hydrocloric 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 phenolphtalein (TT)* và lọc. Nếu dịch lọc có màu hồng thì màu phải mất khi thêm không quá 0,3 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ).*

Carbonat và chất không tan trong acid
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 15 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT).* Chế phẩm phải tan và không sủi 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 hydrocloric 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 (CĐ)* theo phương pháp định lượng kẽm bằng chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).
1 ml *dung dịch dịch Trilon B 0,1 M (CĐ)* 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 mềm 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 hydrocloric 10 % (TT)* vào cắn, 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 cắn có màu vàng đồng đều. Thêm 6 ml *dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT)* vào cắn. 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 cháy lỏng rồi đốt nóng từ từ, tăng dần nhiệt độ đến khi toàn khối cháy thành than. Tiếp tục nung đến khi thu được cắn có màu vàng đồng đều, để nguội. Hòa cắn trong 10 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)*, đun nóng nếu cần để hòa tan hết cắn 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

$ZnSO_4.7H_2O$ P.t.l: 287,5

Kẽm sulfat phải chứa từ 99,0 % đến 104,0 % $ZnSO_4.7H_2O$.

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 dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 28,75 mg $ZnSO_4.7H_2O$.

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, $ZnSO_4.7H_2O$, 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).

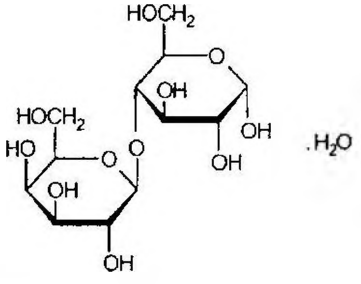
pH
Từ 4,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

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 $ZnSO_4.7H_2O$.

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

Hàm lượng thường dùng
0,5 %.

LACTOSE
Lactosum



$C_{12}H_{22}O_{11}.H_2O$ P.t.l: 360,3

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

$ZnSO_4.7H_2O$ P.t.l: 287,5

Kẽm sulfat phải chứa từ 99,0 % đến 104,0 % $ZnSO_4.7H_2O$.

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 dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 28,75 mg $ZnSO_4.7H_2O$.

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, $ZnSO_4.7H_2O$, 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).

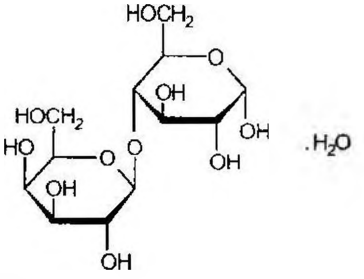
pH
Từ 4,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

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 $ZnSO_4.7H_2O$.

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

Hàm lượng thường dùng
0,5 %.

LACTOSE
Lactosum



$C_{12}H_{22}O_{11}.H_2O$ P.t.l: 360,3

Lactose là *O*-β-D-galactopyranosyl-(1 → 4)-α-D-glucopyranose monohydrat. Nó có thể bị thay đổi về tính chất vật lý và có thể chứa những tỷ lệ khác nhau của lactose vô định hình.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan nhưng tan chậm trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, C, D.

Nhóm II: A, D.

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

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Nước - methanol - acid acetic băng - ethylen clorid (10 : 15 : 25 : 50) (cần đong chính xác vì thừa một lượng nhỏ nước sẽ gây đục).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp *nước - methanol* (2 : 3) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg lactose chuẩn trong hỗn hợp *nước - methanol* (2 : 3) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg của mỗi chất chuẩn sau đây: fructose, glucose, lactose và sucrose trong hỗn hợp *nước - methanol* (2 : 3) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl của mỗi dung dịch trên và sấy khô những điểm chấm tại đường xuất phát. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Sấy khô bản mỏng bằng một luồng khí ấm. Thay pha động mới, chạy nhắc lại bản mỏng ngay. Sấy bản mỏng bằng một luồng khí ấm và phun đều lên bản mỏng dung dịch có chứa 0,5 g *thymol (TT)* trong hỗn hợp gồm 5 ml *acid sulfuric (TT)* và 95 ml *ethanol 96 % (TT)*. Sấy bản mỏng ở 130 °C trong 10 min. Vết chính trong sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết 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 đối chiếu (2) cho 4 vết tách rõ ràng.

C. Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong 5 ml *nước*. Thêm 5 ml *amoniac (TT)* và đun nóng trong nồi cách thủy ở 80 °C trong 10 min, màu đỏ xuất hiện.

D. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Nước.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước* bằng cách đun nóng đến 50 °C và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi, để nguội. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VN_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan 6,0 g chế phẩm bằng cách đun nóng trong 25 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, để nguội và thêm 0,3 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)*, dung dịch không màu. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* được dùng để làm chuyển màu chỉ thị thành màu hồng không quá 0,4 ml.

Góc quay cực riêng

Từ +54,4° đến +55,9°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong 80 ml *nước* bằng cách đun nóng đến 50 °C. Để nguội và thêm 0,2 ml *dung dịch amoniac loãng (TT)*. Để yên trong 30 min và pha loãng đến 100,0 ml bằng *nước* để đo.

Độ hấp thụ

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước* sôi và pha loãng thành 10,0 ml bằng *nước* (dung dịch A).

Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch A được đo ở bước sóng 400 nm không được lớn hơn 0,04.

Pha loãng 1,0 ml dung dịch A thành 10,0 ml bằng *nước*. Đo độ hấp thụ của dung dịch này từ bước sóng 210 nm đến 300 nm. Tại những bước sóng từ 210 đến 220 nm, độ hấp thụ không được lớn hơn 0,25. Tại những bước sóng từ 270 nm đến 300 nm, độ hấp thụ không được lớn hơn 0,07.

Kim loại nặng

Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 4,0 g chế phẩm trong *nước* nóng, thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 20 ml. Lấy 12 ml dung dịch trên thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Từ 4,5 % đến 5,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm và hỗn hợp *formamid - methanol* (1 : 2) làm dung môi.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Giới hạn nhiễm khuẩn

Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không được quá 10^2 CFU/g, xác định bằng phương pháp đĩa thạch. Chế phẩm không được có *E.coli* (Phụ lục 13.6).

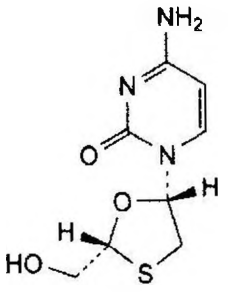
Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Tá dược.

LAMIVUDIN
Lamivudinum



$C_8H_{11}N_3O_3S$ P.t.l: 229,3

Lamivudin là 4-amino-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-on, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_8H_{11}N_3O_3S$ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, đa hình. Tan trong nước, hơi tan trong methanol, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, C.
Nhóm II: A, B.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của lamivudin chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và lamivudin chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và lamivudin chuẩn trong *methanol (TT)*, bay hơi tới cắn. Ghi phổ mới của các cắn thu được.
B. Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Góc quay cực riêng của dung dịch thu được phải từ -97° đến -99°, tính theo chế phẩm đã làm khô.
C. Chế phẩm phải đạt yêu cầu trong phép thử "Đồng phân đối quang của lamivudin".

Độ hấp thụ ánh sáng
Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *nước*, siêu âm nếu cần và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.
Độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 440 nm trong cốc đo có độ dày 4 cm (Phụ lục 4.1) không được quá 0,3.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch đệm pH 3,8 - methanol (95 : 5), điều chỉnh nếu cần thiết.
Dung dịch đệm pH 3,8: Hòa tan 1,9 g *amoni acetat (TT)* trong 900 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 3,8 bằng *acid acetic băng (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg *acid salicylic (TT)* trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50,0 mg lamivudin chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg *cytosin (TT)* và 5 mg *uracil (TT)* trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 5 mg lamivudin chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống 1 (chứa tạp chất A và B) trong 2 ml pha động, thêm 1,0 ml dung dịch đối chiếu (4) và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 35 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 277 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của lamivudin.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) và (5) để xác định pic của tạp chất A, B, E, F và C.
Thời gian lưu tương đối so với lamivudin (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất E khoảng 0,28; tạp chất F khoảng 0,32; tạp chất A khoảng 0,36; tạp chất B khoảng 0,91; tạp chất J khoảng 1,45; tạp chất C khoảng 2,32.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5), độ phân giải giữa pic của tạp chất F với pic của tạp chất A ít nhất là 1,5; độ phân giải giữa pic của tạp chất B với pic của lamivudin ít nhất là 1,5.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất E là 0,6; tạp chất F là 2,2; tạp chất J là 2,2.
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).
Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (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 (2) (0,1 %).
Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,6 %).

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: Acid (2*RS*,5*SR*)-5-(4-amino-2-oxopyrimidin-1(2*H*)-yl)-1,3-oxathiolan-2-carboxylic.
Tạp chất B: 4-amino-1-[(2*RS*,5*RS*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-on ((±)-*trans*-lamivudin).
Tạp chất C: Acid 2-hydroxybenzenecarboxylic (acid salicylic).
Tạp chất D: 4-amino-1-[(2*S*,5*R*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-on.
Tạp chất E: 4-aminopyrimidin-2(1*H*)-on (cytosin).
Tạp chất F: pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (uracil).
Tạp chất G: 4-amino-1-[(2*R*,3*S*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-on *S*-oxid.
Tạp chất H: 4-amino-1-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-on *S*-oxid.
Tạp chất I: 4-amino-1-[(2*S*,4*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrimidin-2(1*H*)-on.
Tạp chất J: 1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl] pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Đồng phân đối quang của lamivudin
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng phương pháp chuẩn hóa.
Pha động: *Dung dịch amoni acetat 0,77 % - methanol* (95 : 5).
Dung dịch thử: Hoà tan 25,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan lamivudin chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống 2 (chứa tạp chất D) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml *nước*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *silica gel BC dùng cho sắc ký tách đồng phân đối quang* (5 µm).
Nhiệt độ cột duy trì cố định trong khoảng từ 15 °C đến 30 °C. Nhiệt độ được điều chỉnh để tối ưu hóa độ phân giải giữa pic của lamivudin và tạp chất D, nhiệt độ thấp hơn sẽ làm tăng độ phân giải.
Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 270 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của lamivudin.
Thời gian lưu tương đối so với lamivudin (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất D khoảng 1,2; tạp chất B và đồng phân đối quang khoảng 1,3 và 1,5.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 15; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất D so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất D và pic lamivudin.
Tính giới hạn tạp chất D bằng cách lấy tổng hàm lượng phần trăm của tất cả các pic tạp chất có thời gian lưu tương đối từ 1,2 đến 1,5 trừ đi hàm lượng phần trăm của tạp chất B tính được ở phép thử tạp chất liên quan.
Giới hạn: Tạp chất D không được quá 0,3 %.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo Phương pháp 6. Dùng 2,0 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; 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 với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (3). Tính hàm lượng của $C_8H_{11}N_3O_3S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của $C_8H_{11}N_3O_3S$ trong lamivudin chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng virus HIV, ức chế enzym sao chép ngược nucleosid.

Chế phẩm
Viên nén, thuốc bột uống.

DUNG DỊCH UỐNG LAMIVUDIN
Lamivudini solutionum peroralum

Là dung dịch thuốc uống chứa lamivudin trong một dung môi thích hợp.
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 lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, 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* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Dicloromethan - acetonitril - methanol - amoniac* (67 : 20 : 10 : 3).
Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chế phẩm có chứa 50 mg lamivudin thành 50 ml bằng *methanol (TT)*, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch lamivudin chuẩn có nồng độ 1 mg/ml trong *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu phải tương ứng về màu sắc, hình dạng và giá trị R_f.

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 lamivudin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH
Từ 5,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp 5 thể tích *methanol (TT)* và 95 thể tích dung dịch đệm pH 3,8 [dung dịch 1,9 g/l của *amoni acetat (TT)* đã được điều chỉnh về pH 3,8 bằng *acid acetic băng (TT)*].
Dung dịch thử: Tiến hành xác định khối lượng riêng của chế phẩm (Phụ lục 6.5). Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 50 mg lamivudin vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động và lắc để hòa tan. Pha loãng bằng pha động đến định mức và trộn đều. Lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử bằng pha động vừa đủ 100,0 ml (dung dịch đối chiếu 1,0 %).
Dung dịch giả dược (thực hiện khi có đủ điều kiện): Hòa tan tất cả các thành phần tá dược (bao gồm cả các parahydroxybenzoat nếu có) bằng dung môi thích hợp (dung môi sử dụng trong công thức bào chế) để thu được dung dịch có nồng độ các chất này giống như chế phẩm. Pha loãng dung dịch thu được bằng pha động như cách pha dung dịch thử.
Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng thích hợp chất chuẩn lamivudin dùng thử độ thích hợp của hệ thống (có chứa lamivudin và tạp chất B của lamivudin) với pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,25 mg/ml.
Điều kiện sắc ký: Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) được duy trì ở nhiệt độ 35 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 277 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù thích hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, ghi lại sắc ký đồ. Hệ số phân giải giữa lamivudin và tạp chất B của lamivudin (đồng phân không đối quang của lamivudin, có thời gian lưu tương đối so với lamivudin khoảng 0,9) ít nhất phải bằng 1,5.
Tiến hành sắc ký đối với dung dịch giả dược, dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Thời gian chạy sắc ký của dung dịch thử gấp 3 lần thời gian lưu của lamivudin. Với chế phẩm chứa các chất bảo quản parahydroxybenzoat, tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 9 lần thời gian lưu của lamivudin để rửa giải hết các tá dược này ra khỏi cột sắc ký.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử:
Diện tích của bất kỳ pic nào trừ pic chính đều không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %), không có quá 1 pic có diện tích lớn hơn 0,7 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,7 %), không có quá 2 pic có diện tích lớn hơn 0,3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,3 %) và tổng diện tích của tất cả các pic trừ pic chính không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3,0 %).
Bỏ qua các pic có thời gian lưu trùng với các pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch giả dược, các pic có thời gian lưu tương đối so với lamivudin lớn hơn 2,0 (tương ứng với các pic parahydroxybenzoat) và bất cứ pic nào có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng lamivudin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,020 %.
Dung dịch thử: Tiến hành xác định khối lượng riêng của chế phẩm (Phụ lục 6.5). Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 50 mg lamivudin vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động và lắc để hòa tan, thêm pha động đến định mức và trộn đều. Lọc, pha loãng 10,0 ml dịch lọc bằng pha động vừa đủ 25,0 ml.
Pha động và điều kiện sắc ký: thực hiện như nêu trong phần Tạp chất liên quan.
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 lamivudin trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn, khối lượng riêng của chế phẩm và hàm lượng của $C_8H_{11}N_3O_3S$ trong lamivudin chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín.
Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng virus.

Hàm lượng thường dùng
50 mg trong 5 ml.

VIÊN NÉN LAMIVUDIN
Tabellae Lamivudini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa lamivudin.
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 lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: Phép thử A.
Nhóm II: Phép thử B và C.
A. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg lamivudin, thêm 20 ml *methanol (TT)*, lắc để hòa tan và lọc. Bốc hơi dịch lọc đến cắn. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của lamivudin hay với phổ của lamivudin chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Dicloromethan - acetonitril - methanol - amoniac đậm đặc* (67 : 20 : 10 : 3).
Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg lamivudin với 50 ml *methanol (TT)*, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch lamivudin chuẩn có nồng độ 1 mg/ml trong *methanol (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 và quan sát 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, màu sắc và kích thước.
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 lamivudin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp 5 thể tích *methanol (TT)* và 95 thể tích dung dịch đệm pH 3,8 [dung dịch 1,9 g/l của *amoni acetat (TT)* đã được điều chỉnh về pH 3,8 bằng *acid acetic băng (TT)*].
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 50 mg lamivudin vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động và lắc siêu âm để hòa tan. Pha loãng bằng pha động đến định mức và trộn đều, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử bằng pha động vừa đủ 100,0 ml. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch trên bằng pha động vừa đủ 10,0 ml.
Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng thích hợp chất chuẩn lamivudin dùng thử tính phù hợp của hệ thống (có chứa lamivudin và tạp chất B của lamivudin) với pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,25 mg/ml.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) được duy trì ở nhiệt độ 35 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 277 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, độ phân giải giữa hai pic lamivudin và tạp chất B của lamivudin (đồng phân không đối quang của lamivudin, có thời gian lưu tương đối so với lamivudin khoảng 0,9) phải không nhỏ hơn 1,5.
Tiến hành sắc ký đối với dung dịch đối chiếu, dung dịch thử. Thời gian ghi sắc ký đồ của dung dịch thử gấp 3 lần thời gian lưu của lamivudin. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào trừ pic chính đều không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,3 %), không có quá 1 pic có diện tích lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %), không có quá 2 pic có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %) và tổng diện tích của tất cả các pic trừ pic chính không được lớn hơn 6 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,6 %). Loại bỏ các pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui 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. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 280 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.
Tính hàm lượng lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch lamivudin chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, 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* và *điều kiện sắc ký* thực hiện như mô tả ở phần Tạp chất liên quan.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng lamivudin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,02 %.
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 50 mg lamivudin vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động và lắc siêu âm để hòa tan. Pha loãng bằng pha động đến định mức và trộn đều. Lọc qua giấy lọc và bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc bằng pha động vừa đủ 25,0 ml.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: 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 lamivudin trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_8H_{11}N_3O_3S$ trong lamivudin chuẩn.

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

Loại thuốc
Kháng virus.

Hàm lượng thường dùng
150 mg và 300 mg.

VIÊN NÉN LAMIVUDIN VÀ ZIDOVUDIN
Tabellae Lamivudini et Zidovudinum

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa lamivudin và zidovudin.
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 lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, 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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: Acid acetic - methanol - dicloromethan (3 : 10 : 90).
Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 0,1 g zidovudin với 50 ml *methanol (TT)*, lọc.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg lamivudin chuẩn trong 50 ml *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 100 mg zidovudin chuẩn trong 50 ml *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên và để khô vết. Triển khai sắc ký trong bình đã bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát ngay bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.
Sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho hai vết chính tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2).
B. Trong phần Định lượng, hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic lamivudin và zidovudin 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 hydrocloric 0,1 M (TT)*
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - dung dịch amoni acetat 0,77 % (1 : 9).
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch hỗn hợp lamivudin và zidovudin chuẩn trong môi trường hòa tan để có nồng độ tương đương với dung dịch thử, có thể dùng một lượng nhỏ *methanol (TT)* để hòa tan nhưng không quá 2 %.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.
Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 1500 tính trên pic lamivudin, không nhỏ hơn 3000 tính trên pic zidovudin, hệ số đối xứng của pic lamivudin và zidovudin không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lamivudin và zidovudin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính lượng lamivudin và zidovudin đã hòa tan trong mỗi viên từ diện tích pic lamivudin và zidovudin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_8H_{11}N_3O_3S$ trong lamivudin chuẩn và $C_{10}H_{13}N_5O_4$ trong zidovudin chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, và zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, 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).
Pha động, dung môi pha loãng, dung dịch thử, dung dịch phân giải, điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mô tả trong phần Định lượng.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Với điều kiện sắc ký nêu trên, các pic lần lượt rửa giải theo thứ tự và thời gian lưu tương đối như sau:

Tên chất	Thời gian lưu tương đối
Tạp lamivudin (cytosin)	0,11
Tạp lamivudin (uracil)	0,14
Tạp lamivudin (acid carboxylic)	0,17
Tạp lamivudin (*S*-sulfoxyd)	0,20
Tạp lamivudin (*R*-sulfoxyd)	0,22
Tạp chất C của zidovudin (thymin)	0,27
Lamivudin diastereomer	0,50
Lamivudin	0,52
Tạp zidovudin (thymidin)	0,60
Tạp lamivudin (dẫn chất uracil)	0,70
Tạp lamivudin (acid salicylic)	0,80
Zidovudin	1,00
Tạp chất B của zidovudin	1,10

Tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất liên quan của lamivudin theo công thức sau:

$$(A_i / A_t) \times 100$$

Trong đó A_i là diện tích pic của từng tạp chất liên quan của lamivudin, A_t là tổng diện tích pic của lamivudin và các tạp chất liên quan của lamivudin.

Tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất liên quan của zidovudin hoặc của bất kỳ tạp chất chưa xác định nào khác (không có tên trong bảng trên) theo công thức sau:

$$(A_i / A_t) \times 100$$

Trong đó A_i là diện tích pic của từng tạp chất liên quan của zidovudin hoặc của tạp chất chưa xác định, A_t là tổng diện tích pic zidovudin, các tạp chất liên quan của zidovudin và các tạp chất chưa xác định. Để tính hàm lượng phần trăm tạp chất C của zidovudin, nhân diện tích pic tương ứng với 0,6.

Giới hạn:

Tạp chất A của lamivudin (acid carboxylic): Không được quá 0,3 %.

Lamivudin diastereomer: Không được quá 0,2 %.

Tổng các tạp chất của lamivudin: Không được quá 0,6 %.

Tạp chất C của zidovudin: Không được quá 2,0 %.

Bất kỳ tạp chất chưa xác định nào: Không được quá 0,1 %.

Tổng các tạp chất của zidovudin và các tạp chất chưa xác định: Không được quá 3,0 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch amoni acetat 0,025 M, điều chỉnh pH 4,0 bằng *acid acetic băng (TT)*.

Pha động B: Methanol (TT).

Pha động C: Acetonitril (TT).

Dung môi pha loãng: Pha động A - Pha động B (95 : 5)

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 15 mg lamivudin chuẩn và 30 mg zidovudin chuẩn, hòa tan bằng dung môi pha loãng và thêm dung môi pha loãng vừa đủ 100,0 ml, lắc đều.

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 300 mg zidovudin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml *nước* và lắc siêu âm 20 min, thêm *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều và lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng dung môi pha loãng.

Dung dịch phân giải: Hòa tan hỗn hợp thử độ phân giải B của lamivudin (chứa lamivudin và lamivudin diastereomer) trong dung môi pha loãng để thu được dung dịch nồng độ 0,17 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 3 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 0,5 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)	Pha động C (% tt/tt)
0,0	95	5	0
15,0	95	5	0
30,0	70	30	0
38,0	70	30	0
38,1	0	0	100
45,0	0	0	100
45,1	95	5	0
60,0	95	5	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch phân giải.

Thời gian lưu tương đối so với zidovudin: của lamivudin diastereomer khoảng 0,5, của lamivudin khoảng 0,52. Độ phân giải giữa lamivudin diastereomer và lamivudin không nhỏ hơn 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lamivudin và zidovudin 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 lamivudin, $C_8H_{11}N_3O_3S$, và zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, có trong viên dựa vào diện tích pic lamivudin và zidovudin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_{11}N_3O_3S$ và $C_{10}H_{13}N_5O_4$ trong lamivudin và zidovudin chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc kháng virus.

Hàm lượng thường dùng

Lamivudin 150 mg và zidovudin 300 mg.

LANOLIN KHAN

Lanolinum anhydricum

Lanolin khan là chất giống như sáp, khan, tinh khiết, thu được từ lông của loài cừu (*Ovis aries*), có thể chứa chất chống oxy hóa thích hợp.

Tính chất

Khối mềm, mịn, đặc quánh, màu vàng, có mùi đặc trưng. Khi chảy lỏng cho chất lỏng màu vàng, trong hoặc gần như trong. Trộn với ether dầu hòa tạo dung dịch đục.

Thực tế không tan trong nước, khó tan trong ethanol sôi.

Định tính

A. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 5 ml *methylen clorid (TT)*, thêm 1 ml *anhydrid acetic (TT)* và 0,1 ml *acid sulfuric (TT)*, màu xanh lục sẽ xuất hiện.

B. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml *methylen clorid (TT)*, thêm 5 ml *acid sulfuric (TT)* và lắc. Màu đỏ xuất

hiện và có huỳnh quang màu xanh lục đậm ở lớp dưới khi quan sát dưới ánh sáng thường với nguồn sáng rọi từ phía sau người quan sát.

Acid hoặc kiềm tan trong nước

Đun chảy 5,0 g chế phẩm trên cách thủy và lắc mạnh trong 2 min với 75 ml *nước* đã được đun nóng trước đến 90 °C - 95 °C. Để nguội và lọc qua giấy lọc đã được rửa trước bằng *nước*. Thêm 0,25 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)* vào 60 ml dịch lọc (dịch lọc có thể không được trong). Màu của chỉ thị phải thay đổi khi cho thêm không quá 0,2 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,02 N (CĐ)* hoặc 0,15 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ)*.

Khả năng hút nước

Chuyển 10 g chế phẩm đã được làm nóng chảy vào một cái cối và để nguội đến nhiệt độ phòng, cân cối. Thêm từng lượng *nước* một, mỗi lần từ 0,2 ml đến 0,5 ml *nước* bằng buret, khuấy mạnh sau mỗi lần thêm để dung nạp hết lượng nước thêm vào. Sử dụng một đũa hình trụ (ví dụ, dài 120 mm và đường kính 10 mm) làm bằng polypropylen có tỉ trọng cao để khuấy thay cho chày. Điểm kết thúc đạt được khi quan sát thấy những giọt nước còn lưu lại không thể bị dung nạp tiếp. Cân lại khối lượng cối và xác định lượng nước đã được hút vào. Lượng nước tiêu thụ không được ít hơn 20 ml.

Chỉ số acid

Không được quá 1,0 (Phụ lục 7.2).

Dùng 5,0 g chế phẩm và hòa tan trong 25 ml hỗn hợp dung môi.

Chỉ số peroxyd

Không được quá 20 (Phụ lục 7.6, phương pháp A).

Trước khi thêm 0,5 ml *dung dịch kali iodid bão hòa (TT)*, làm nguội dung dịch thu được đến nhiệt độ phòng.

Chỉ số xà phòng hóa

Từ 90 đến 105 (Phụ lục 7.7).

Dùng 2,00 g chế phẩm đun nóng dưới sinh hàn trong 4 h.

Chất dễ oxy hóa tan trong nước

Thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và 0,1 ml *dung dịch kali permanganat 0,02 M (CĐ)* vào 10 ml dịch lọc thu được ở mục Acid hoặc kiềm tan trong nước. Sau 10 min, dung dịch không được mất màu hoàn toàn.

Parafin

Không được quá 1,0 %.

Chú ý: Các vòi, khóa và dụng cụ dùng trong phép thử không được có dầu mỡ. Chuẩn bị một cột nhôm oxyd khan có chiều dài 230 mm và đường kính 20 mm bằng cách nhồi ướt hỗn hợp *nhôm oxyd khan (TT)* và *ether dầu hỏa (40 °C đến 60 °C)* vào ống thủy tinh có van khóa và chứa *ether dầu hỏa (40 °C đến 60 °C)* (trước khi dùng, nhôm oxyd khan được loại nước bằng cách nung ở 600 °C trong 3 h). Để lắng và làm giảm chiều cao của lớp dung môi ở phía trên cột còn khoảng 40 mm. Hòa tan 3,0 g chế phẩm trong 50 ml *ether dầu hỏa (40 °C đến 60 °C)* ấm, để nguội, cho dung dịch thu được chảy qua cột ở tốc độ 3 ml/min và rửa cột với 250 ml *ether dầu hỏa (40 °C đến 60 °C)*. Cất thu hồi dung môi dịch rửa giải và nước rửa đến khi thu được một khối cắn nhão, bốc hơi trên cách thủy đến khô và sấy cắn ở 105 °C trong những khoảng thời gian 10 min cho tới khi khối lượng thu được giữa hai lần cân không khác nhau quá 1 mg. Khối lượng cắn không được quá 30 mg.

Dư lượng thuốc diệt côn trùng

Không được quá 0,05 phần triệu cho mỗi thuốc diệt côn trùng nhóm clor hữu cơ.

Không được quá 0,5 phần triệu cho mỗi thuốc diệt côn trùng khác.

Tổng các thuốc diệt côn trùng không được quá 1 phần triệu.

Tất cả dụng cụ thủy tinh sử dụng được rửa kỹ bằng chất tẩy rửa không có phosphat như sau. Thủy tinh được nhúng ngập trong bể dung dịch thuốc tẩy (nồng độ 5 % trong nước khử ion) trong 24 h. Các chất tẩy rửa được rửa sạch nhiều lần bằng aceton và hexan dùng để phân tích thuốc diệt côn trùng. Điều quan trọng là phải giữ dụng cụ thủy tinh dùng riêng cho các phép phân tích thuốc diệt côn trùng, không được lẫn với dụng cụ thủy tinh sử dụng cho các thử nghiệm khác. Dụng cụ thủy tinh được sử dụng phải sạch không có dung môi chứa clor, chất dẻo và cao su, đặc biệt là nhựa phthalat, hợp chất oxy hóa và các dung môi được nitrogen hóa như acetonitril. Sử dụng hexan, toluen và aceton dùng để phân tích thuốc diệt côn trùng. Sử dụng ethyl acetat, cyclohexan và nước đạt độ tinh khiết dùng cho sắc ký lỏng.

Thử nghiệm bao gồm sự phân lập dư lượng thuốc diệt côn trùng bằng Phương pháp sắc ký rây phân tử (Phụ lục 5.5) tiếp theo là chiết pha rắn và xác định bằng Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2) kết hợp với một detector cộng kết điện tử hoặc detector nhiệt điện tử (detector nitrogen-phosphor).

Phân lập thuốc diệt côn trùng

Phương pháp sắc ký rây phân tử (Phụ lục 5.5).

Sử dụng detector quang phổ tử ngoại - khả kiến đặt ở bước sóng 254 nm để hiệu chỉnh cột sắc ký thấm qua gel.

Hiệu chuẩn rất quan trọng trong sắc ký thấm qua gel (GPC) để kiểm tra áp suất, tốc độ dòng chảy dung môi, tỷ lệ dung môi, nhiệt độ và cột được duy trì ở điều kiện không đổi. Các cột gel thẩm thấm phải được hiệu chuẩn định kỳ, thường sử dụng một hỗn hợp chuẩn được chuẩn bị như sau: Lấy 50,00 g *dầu ngô (TT)*, 0,20 g *methoxyclor (TT)* và 50,0 mg *perylen(TT)* cho vào bình định mức 1000 ml và thêm một hỗn hợp đồng thể tích của *cyclohexan (TT)* và *ethyl acetat (TT)* đến vạch, trộn đều.

Để hiệu chỉnh cột tiến hành sắc ký như sau:

Pha động: *Cyclohexan - ethyl acetat* (50 : 50).

Tốc độ dòng: 5 ml/min.

Tiêm 5 ml hỗn hợp chuẩn và ghi lại sắc ký đồ. Thời gian lưu của các chất phân tích thay đổi không được quá ± 5 % giữa các lần hiệu chuẩn. Nếu thời gian lưu thay đổi lớn hơn ± 5 % thì cần phải khắc phục. Thời gian lưu thay đổi nhiều có thể do:

- Kiểm soát nhiệt độ trong phòng thí nghiệm chưa đạt yêu cầu.

- Bơm có chứa không khí, điều này có thể kiểm tra bằng cách đo tốc độ dòng: Thu 25 ml dịch rửa giải vào bình định mức và ghi lại thời gian (300 ± 5 s).
- Hệ thống bị rò rỉ.

Những thay đổi về áp suất, tốc độ dòng của pha động, nhiệt độ cột, hoặc cột bẩn có thể ảnh hưởng đến thời gian lưu và phải được theo dõi. Nếu tốc độ dòng và áp lực cột không như mong đợi thì phải thay tiền cột hoặc cột.

Dung dịch thử: Hòa tan 1 g chế phẩm trong hỗn hợp *ethyl acetat - cyclohexan* (1 : 7) trong bình định mức 20 ml. Thêm 1 ml chuẩn nội [dung dịch 2 phần triệu của *isodrin (TT)* hoặc *ditalimphos (TT)*] và pha loãng thành 20 ml.

Các dung dịch chuẩn nội được sử dụng để đánh giá sự thu hồi của thuốc diệt côn trùng từ các giai đoạn tinh chế GPC, bốc hơi và giai đoạn chiết pha rắn ở mức chấp nhận được. Mức độ thu hồi của các chuẩn nội từ lanolin được xác định bằng cách so sánh diện tích các pic của chất chiết xuất từ lanolin với diện tích pic của chuẩn nội.

Pha động: *Ethyl acetat - cyclohexan* (10 : 70).

Tiền cột: Dài 7,5 cm, đường kính 21,2 mm được nhồi pha tĩnh *styren-divinylbenzen copolymer* (5 µm).

Cột gel thẩm thấu: Dài 30 cm, đường kính 21,2 mm được nhồi pha tĩnh *styren-divinylbenzen copolymer* (5 µm).

Tốc độ dòng: 5 ml/min.

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

Tiêm 5 ml dung dịch thử. Bỏ 95 ml (19 min) dịch rửa giải đầu tiên có chứa chất thử. Lấy 155 ml tiếp theo (31 min) có chứa dư lượng thuốc diệt côn trùng.

Cho 155 ml dịch rửa giải thu được từ cột sắc ký gel thẩm vào bình bay hơi. Để bình này trong thiết bị bay hơi tự động, đặt nhiệt độ ở 45 °C và áp suất khí nitơ ở 55 kPa, bốc hơi đến khi còn 0,5 ml.

Để điều chế các cột chiết pha rắn, lấy *magnesi silicat dùng cho phân tích thuốc diệt côn trùng (TT)* nung ở 700 °C trong 4 h để loại ẩm và polyclorinated biphenyls. Sau đó để nguội trong 2 h và chuyển thẳng vào một lò có nhiệt độ từ 100 °C đến 105 °C, để yên trong 30 min. Sau đó chuyển magnesi silicat vào cốc thủy tinh có nắp đậy và để cân bằng trong 48 h. Nguyên liệu này có thể sử dụng trong 2 tuần. Sau khoảng thời gian đó magnesi silicat có thể được hoạt hóa lại bằng cách nung 600 °C trong 2 h. Sau đó để nguội và bảo quản trong lọ thủy tinh kín. Khử hoạt tính magnesi silicat bằng cách thêm 1 % *nước*. Sau khi thêm *nước*, lắc liên tục hơn 15 min trước khi sử dụng. Magnesi silicat đã khử hoạt tính chỉ sử dụng trong 1 tuần. Chỉ sử dụng magnesi silicat đã khử hoạt tính cho phép thử này.

Cân 1 g magnesi silicat đã khử hoạt tính cho vào cột chiết pha rắn rỗng dung tích 6 ml.

Phần dịch chiết thu được ở giai đoạn GPC vẫn chứa khoảng 10 % chế phẩm, vì vậy cần tiếp tục làm sạch. Có phương pháp phân lập riêng được thực hiện đối với thuốc diệt côn trùng là dẫn chất của clor hữu cơ và pyrethroid tổng hợp hoặc thuốc diệt côn trùng phospho hữu cơ. Đặt một cột chiết pha rắn chưa được cân bằng chứa 1 g *magnesi silicat đã khử hoạt tính dùng để phân tích dư lượng thuốc diệt côn trùng* vào chân không.

Cân bằng cột bằng cách: Thêm 10 ml *toluen (TT)* vào cột chiết và cho dung môi rửa giải qua cột. Cho 0,5 ml dung môi từ bình bay hơi vào cột. Rửa giải từng phần thuốc diệt côn trùng từ các cột, sử dụng 20 ml của một trong hai hệ dung môi sau:

a) Xác định các thuốc diệt côn trùng clor hữu cơ và pyrethroid tổng hợp: *Toluen (TT)*; một lượng rất nhỏ của các chất được kiểm tra đồng rửa giải.

b) Xác định các loại thuốc diệt côn trùng phosphor hữu cơ: *Aceton - toluen* (2 : 98); hệ dung môi này được sử dụng để rửa giải tất cả các loại thuốc diệt côn trùng bao gồm cả thuốc diệt côn trùng phosphor hữu cơ phân cực; tuy nhiên với hệ dung môi này, một phần chế phẩm cùng rửa giải và có thể tương tác với detector cộng kết điện tử.

Gộp các dịch rửa giải vào lọ thủy tinh 25 ml và chuyển vào bình bay hơi, rửa lọ thủy tinh 3 lần, mỗi lần với 10 ml *hexan (TT)*.

Đặt bình bay hơi chứa dịch rửa giải vào thiết bị bay hơi tự động đến khi còn 0,5 ml trong bể cách thủy ở 45 °C và áp suất nitrogen là 55 kPa.

Kiểm tra dư lượng thuốc diệt côn trùng

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2) sử dụng detector cộng kết điện tử và detector nhiệt điện tử như được mô tả dưới đây:

Sự thu hồi: Tính toán hệ số hiệu chỉnh thu hồi (R_{cf}) của chuẩn nội [*ditalimphos (TT)* hoặc *isodrin (TT)*] thêm vào dung dịch thử theo công thức sau:

$$\frac{A_2}{A_1} \times 100$$

Trong đó:

A_1 là diện tích pic của chuẩn nội từ dung dịch có nồng độ 1 phần triệu.

A_2 là diện tích pic của chuẩn nội chiết được từ dung dịch thử.

Lấy 5 ml trong 20 ml dung dịch thử có chứa 1 ml chuẩn nội 2 phần triệu cô đặc đến 0,5 ml sẽ được dung dịch có nồng độ khoảng 1 phần triệu chuẩn nội.

Phép thử chỉ có giá trị khi giá trị thu hồi trong khoảng từ 70 % đến 110 %.

Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị dung dịch đối chiếu chứa chất chuẩn thuốc diệt côn trùng ở nồng độ 0,5 phần triệu (xem thành phần của dung dịch đối chiếu A đến D trong Bảng 1). Các dung dịch chuẩn trên thị trường có nồng độ 10 phần triệu.

Chuẩn bị đồng thời dung dịch chứa thuốc diệt côn trùng có nồng độ tương đương với giới hạn phát hiện của phương pháp (xem khuyến cáo trong Bảng 1). Những dung dịch đối chiếu đã được sử dụng để tối ưu hóa detector cộng kết điện tử và detector nhiệt điện tử để đạt được các giới hạn phát hiện của phương pháp (dung dịch đối chiếu E và F).

Bảng 1. Thành phần của các dung dịch đối chiếu

Dung dịch đối chiếu A *(0,5 phần triệu hay 0,5 mg/ml) Thuốc diệt côn trùng có nhóm clor hữu cơ hay thuốc diệt côn trùng pyrethroid tổng hợp*	**Dung dịch đối chiếu B** *(0,5 phần triệu hay 0,5 mg/ml) Thuốc diệt côn trùng có nhóm clor hữu cơ hay thuốc diệt côn trùng pyrethroid tổng hợp*
Cyhalothrin	Aldrin
Cypermethrin	o,p'-DDT
o,p'-DDE	p,p'-DDD
p,p'-DDE	p,p'-DDD
p,p'-DDT	Dieldrin
Deltamethrin	α-endosulfan
Endrin	β-endosulfan
Heptaclor	Fenvalerat
Heptaclor epoxid	α-Hexaclorocyclohexan
Hexaclorobenzen	β-Hexaclorocyclohexan
Lindan	δ-Hexaclorocyclohexan
Tecnazen	Methoxyclor
	Permethrin
Dung dịch đối chiếu C *(0,5 phần triệu hay 0,5 mg/ml) Thuốc diệt côn trùng có nhóm phosphor hữu cơ*	**Dung dịch đối chiếu D** *(0,5 phần triệu hay 0,5 mg/ml) Thuốc diệt côn trùng có nhóm phosphor hữu cơ*
Bromophos-ethyl	Bromophos
Carbophenothion	Clorpyriphos
Clorfenvinphos	Clorpyriphos-methyl
Diazinon	Coumaphos
Diclofenthion	Phosalon
Ethion	Pirimiphos-ethyl
Fenclorphos	Tetraclorvinphos
Malathion	
Propetamphos	
Dung dịch đối chiếu E *Hỗn hợp lập đường chuẩn dùng detector cộng kết điện tử*	**Dung dịch đối chiếu F** *Hỗn hợp lập đường chuẩn dùng detector nhiệt điện tử*
Aldrin (0,01 mg/l)	
Cypermethrin (0,1 mg/l)	Clorfenvinphos (0,05 mg/l)
o,p'-DDD (0,01 mg/l)	Diazinon (0,05 mg/l)
Deltamethrin (0,1 mg/l)	Ethion (0,05 mg/l)
Endrin (0,01 mg/l)	Fenclorphos (0,05 mg/l)
β-Hexaclorocyclohexan (0,01 mg/l)	Propetamphos (0,05 mg/l)
Dung dịch đối chiếu G *Chuẩn nội thuốc diệt côn trùng phosphor hữu cơ*	**Dung dịch đối chiếu H** *Chuẩn nội thuốc diệt côn trùng clor hữu cơ*
Ditalimphos (2 phần triệu hoặc 2,0 mg/l)	Isodrin (2 phần triệu hoặc 2,0 mg/l)
Ditalimphos (1 phần triệu hoặc 1,0 mg/l)	Isodrin (1 phần triệu hoặc 1,0 mg/l)

Định tính và định lượng dư lượng thuốc diệt côn trùng

So sánh sắc ký đồ của chế phẩm với sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu A đến D để định tính thuốc diệt côn trùng.

Để định tính các thuốc diệt côn trùng có thể dùng các mẫu chuẩn được chuẩn bị trước hoặc sử dụng các sắc ký đồ chuẩn trong phần mềm tích hợp trên máy tính. Việc đưa ra kết quả phân tích dư lượng thuốc diệt côn trùng dạng vết là vô cùng phức tạp. Các detector, đặc biệt là detector cộng kết điện tử, dễ bị ảnh hưởng bởi các chất cần kiểm tra, bởi dung môi, hóa chất và các loại thiết bị dùng trong chiết xuất. Các pic đáp ứng có thể dễ bị nhầm hoặc dương tính giả. Thuốc diệt côn trùng có thể được xác định bằng cách chạy mẫu thử và mẫu chuẩn trên các cột mao quản khác nhau (xem hệ thống sắc ký A hoặc B được mô tả dưới đây). Xác định các pic dựa vào thông tin trong Bảng 2.

Biết rõ sự đáp ứng khác nhau của những thuốc diệt côn trùng trên cả hai detector rất hữu ích trong việc xác định các pic chưa biết. Sau khi định tính, tính hàm lượng của mỗi thuốc diệt côn trùng theo công thức sau:

$$C_P = \frac{P_P \times D \times C_e}{P_e} \times \frac{100}{R_{cf}}$$

Trong đó:

C_p là nồng độ thuốc diệt côn trùng đã định tính được (phần triệu).

P_p là diện tích pic của từng thuốc diệt côn trùng trên sắc ký đồ của dung dịch thử.

C_e là nồng độ của từng thuốc diệt côn trùng trong dung dịch chuẩn ngoại (phần triệu).

P_e là diện tích pic của từng thuốc diệt côn trùng trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn ngoại.

D là hệ số pha loãng.

R_{cf} là hệ số thu hồi.

Hệ số pha loãng (D) có thể tính như sau:

$$\frac{V_1}{m \times \frac{V_2}{V_3}}$$

Trong đó:

V_1 là thể tích dung dịch thử sau khi bay hơi lần thứ 2.

m là khối lượng chế phẩm.

V_2 là thể tích tiêm GPC.

V_3 là thể tích bình định mức dùng để pha mẫu thử.

Bảng 2. Thứ tự rửa giải của các thuốc diệt côn trùng trong hệ thống sắc ký A và B

Hệ thống sắc ký A	Hệ thống sắc ký B
Tecnazen	Tecnazen
α-Hexaclorocyclohexan	Hexaclorobenzen
Hexaclorobenzen	α-Hexaclorocyclohexan
β-Hexaclorocyclohexan	Diazinon
Lindan	Lindan
Propetamphos	Propetamphos
δ-Hexaclorocyclohexan	Heptaclor
Diazinon	Diclofenthion
Diclofenthion	Aldrin
Clopyriphos-methyl	Clopyriphos-methyl
Heptaclor	Fenclophos
Fenclophos	β-Hexaclorocyclohexan
Aldrin	δ-Hexaclorocyclohexan
Malathion	Pirimiphos-ethyl
Clorpyriphos	Clorpyriphos
Bromophos	Bromophos
Pirimiphos-ethyl	Malathion
Heptaclor epoxyd	Heptaclor epoxyd
Clorfenvinphos *(E)*	*o,p'*-DDE
Clorfenvinphos *(Z)*	Clorfenvinphos *(E)*
Bromophos-ethyl	α-Endosulfan
o,p'-DDE	Clorfenvinphos *(Z)*
α-Endosulfan	Bromophos-ethyl
Tetraclorvinphos	*p,p'*-DDE
Dieldrin	Dieldrin
p,p'-DDE	Tetraclorvinphos
o,p'-DDT	*o,p'*-DDT
Endrin	Endrin
β-Endosulfan	*o,p'*-DDD
o,p'-DDD	*p,p'*-DDD
p,p'-DDD	β-Endosulfan
Ethion	Ethion
Carbophenothion	*p,p'*-DDT
p,p'-DDT	Carbophenothion
Methoxyclor	Methoxyclor
Phosalon	Cyhalothrin
Cyhalothrin (2 đồng phân)	*Cis*-Permethrin
Cis-Permethrin	Phosalon
Trans-Permethrin	*Trans*-Permethrin
Coumaphos	Cypermethrin (4 đồng phân)
Cypermethrin (4 đồng phân)	Coumaphos
Fenvalerat (2 đồng phân)	Fenvalerat (2 đồng phân)
Deltamethrin	Deltamethrin

**** Hệ thống sắc ký A:***

Tiền cột: Cột silica khử hoạt tính, chiều dài 4,5 m, đường kính 0,53 mm.

Cột: Silica nung chảy, chiều dài 60 m, đường kính 0,25 mm, phủ pha tĩnh *poly(dimethyl)(diphenyl) siloxan* (độ dày phim 0,25 µm).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký.*

Tốc độ: 25 cm/s.

Áp suất: 180 kPa.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 1	75
	1 - 5	75 → 175
	5 - 30	175 → 275
	30 - 40	275 → 285
	40 - 55	285
Buồng tiêm		300
Detector		350

Detector: Cộng kết điện tử hoặc nhiệt điện tử.

Thể tích tiêm: 2 µl.

**** Hệ thống sắc ký B:***

Tiền cột: Cột silica bất hoạt, chiều dài 4,5 m, đường kính 0,53 mm.

Cột: Silica nung chảy, chiều dài 60 m, đường kính 0,25 mm, phủ pha tĩnh *poly(cyanopropyl)(7) (phenyl) (7)(methyl)(86) siloxan* (độ dày phim 0,25 µm).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký.*

Tốc độ: 25 cm/s.

Áp suất: 180 kPa.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 1	75
	1 - 5	75 → 175
	5 - 30	175 → 275
	30 - 40	275 → 285
	40 - 55	285
Buồng tiêm		300
Detector		350

Detector: Cộng kết điện tử hoặc nhiệt điện tử.

Thể tích tiêm: 2 µl.

Clorid

Không được quá 0,015 %.

Đun sôi 1,0 g chế phẩm với 20 ml *ethanol 90 % (TT)* trong một bình cầu đáy tròn dưới sinh hàn hồi lưu trong 5 min. Để nguội, thêm 40 ml *nước* và 0,5 ml *acid nitric (TT)*, lọc. Thêm 0,15 ml *dung dịch bạc nitrat 1 % trong ethanol 90 %* vào dịch lọc. Để yên trong 5 min, tránh ánh sáng. Dung dịch này không được đục hơn dung dịch đối chiếu được chuẩn bị trong cùng một thời gian bằng cách thêm 0,15 ml *dung dịch bạc nitrat 1 % trong ethanol 90 %* vào

hỗn hợp gồm 0,2 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,02 M (CĐ)*, 20 ml *ethanol 90 % (TT)*, 40 ml *nước* và 0,5 ml *acid nitric (TT)*.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 1 h).

Tro sulfat
Không được quá 0,15 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Nung 5,0 g chế phẩm và dùng cắn để xác định tro sulfat.

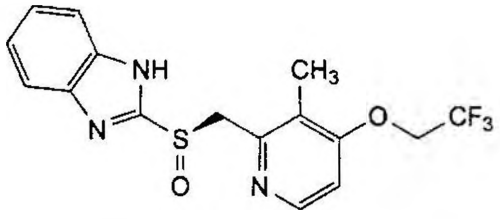
Bảo quản
Ở nhiệt độ không quá 25 °C.

CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU
Các đặc tính sau đây có thể liên quan đến việc sử dụng lanolin khan làm tá dược thuốc mỡ và thuốc kem.

Khả năng hút nước (xem ở trên)

Điểm nhỏ giọt
Từ 38 °C đến 44 °C (Phụ lục 6.7, phương pháp 4).
Làm đầy chế phẩm trong cốc kim loại bằng cách đun chảy chế phẩm trên nồi cách thủy, để nguội đến khoảng 50 °C, rót vào cốc và để yên ở 15 °C đến 20 °C trong 24 h.

LANSOPRAZOL
Lansoprazolum



và đồng phân đối quang

$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ P.t.l.: 369,4

Lansoprazol là 2-[(*RS*)-[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-pyridin-2-yl]methyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazol, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột đa hình, màu trắng hay nâu nhạt.
Tan trong ethanol tuyệt đối, rất khó tan trong acetonitril, thực tế không tan trong nước.

Định tính
Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của lansoprazol chuẩn. Nếu phổ khác nhau, hòa tan chế phẩm và chất chuẩn riêng rẽ trong *ethanol (TT)*, bốc hơi đến khô và ghi lại phổ của các cắn thu được.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *dimethyl formamid (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn màu mẫu N_2 hoặc VN_2 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Nước.
Pha động B: Acetonitril - nước - triethylamin (160 : 40 : 1), điều chỉnh pH đến 7,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 125 mg chế phẩm, hòa tan trong *methanol (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 với hỗn hợp *pha động A - pha động B* (9 : 1). Dung dịch chỉ pha trước khi dùng.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 25 mg lansoprazol chuẩn, hòa tan trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml với *methanol (TT)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với hỗn hợp *pha động A - pha động B* (9 : 1).
Dung dịch mẫu trắng: Pha loãng 1,0 ml *methanol (TT)* thành 10,0 ml với hỗn hợp *pha động A - pha động B* (9 : 1).
Dung dịch phân giải: Hòa tan 5 mg lansoprazol chuẩn và 5 mg 2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]-methyl]sulfonyl]benzimidazol chuẩn (tạp chất A) trong 200,0 ml *methanol (TT)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với hỗn hợp *pha động A - pha động B* (9 : 1).
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 285 nm.
Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.
Thể tích tiêm: 40 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành chạy sắc ký theo chương trình dung môi sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Điều kiện rửa giải
0 - 40	90 → 20	10 → 80	Gradient tuyến tính
40 - 50	20	80	Đẳng dòng
50 - 51	20 → 90	80 → 10	Gradient tuyến tính
51 - 60	90	10	Đẳng dòng

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic lansoprazol và pic tạp chất A không nhỏ hơn 6. Tiêm dung dịch chuẩn lặp lại 6 lần, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất A không được quá 3 %.
Tiêm dung dịch mẫu trắng, dung dịch chuẩn và dung dịch

thử. Bỏ qua các pic của dung dịch thử tương ứng với các pic trên sắc ký đồ của mẫu trắng.
Hàm lượng phần trăm từng tạp chất được tính theo công thức:

$$(50 \times C \times A_i)/ (W \times A_s)$$

Trong đó:
C: Nồng độ lansoprazol (mg/ml) trong dung dịch chuẩn.
W: Lượng cân chế phẩm (mg).
A_i: Diện tích của từng pic tạp.
A_s: Diện tích của pic lansoprazol trong dung dịch chuẩn.
Tổng hàm lượng của các tạp chất không được quá 0,1 %.

Nước
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1,000 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 40 ml *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 50 ml với *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 ứng với 36,94 mg $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Ức chế tiết acid dịch vị, ức chế bơm proton.

Chế phẩm
Nang tan trong ruột.

NANG TAN TRONG RUỘT LANSOPRAZOL
Capsulae Lansoprazoli

Là nang cứng chứa các vi hạt được bao tan trong ruột có chứa lansoprazol.
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 lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần thử Độ đồng đều hàm lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải tương ứng với phổ hấp thụ tử ngoại thu được từ dung dịch chuẩn.
B. Trong mục 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 lansoprazol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Giai đoạn trong môi trường acid (giai đoạn 1)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 500 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 60 min.
Cách tiến hành: Cho từng nang vào trong cốc và vận hành theo quy định. Sau 60 min lấy 25 ml dung dịch (để lại 475 ml dung dịch trong cốc dùng cho giai đoạn 2), lọc. Đo độ hấp thụ ở bước sóng cực đại khoảng 306 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).* Chuẩn bị dung dịch lansoprazol chuẩn bằng cách hòa tan một lượng chất chuẩn lansoprazol tương đương với khoảng 8 % lượng lansoprazol ghi trên nhãn trong 500 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1M (TT)* [có thể dùng *methanol (TT)* để hòa tan lansoprazol trước khi pha loãng với *dung dịch acid hydrochlorid 0,1M (TT)* nhưng lượng methanol không được quá 0,5 % thể tích dung dịch chuẩn]. Tính lượng lansoprazol được hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng đã biết của lansoprazol chuẩn.
Yêu cầu: Không được quá 10 % lượng lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.
Giai đoạn trong môi trường đệm (giai đoạn 2)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml hỗn hợp gồm 425 ml dung dịch đệm và 475 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M có sẵn trong cốc ở giai đoạn 1, điều chỉnh đến pH 6,8 bằng *acid phosphoric (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd.*
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 60 min.
Dung dịch đệm: Hòa tan 65,4 g *natri dihydrophosphat (TT),* 28,2 g *natri hydroxyd (TT)* và 12 g *natri dodecyl sulfat (TT)* trong *nước* và thêm *nước* vừa đủ 4000 ml.
Dung dịch mẫu trắng: Hỗn hợp gồm dung dịch đệm và *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* (17 : 19), điều chỉnh đến pH 6,8 bằng *acid phosphoric (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd.*
Cách tiến hành: Sau 60 min thử theo các điều kiện nêu trên, lấy một lượng dung dịch, lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu, pha loãng nếu cần. Đo độ hấp thụ ở bước sóng khoảng 286 nm và 650 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm. Đồng thời đo độ hấp thụ của dung dịch lansoprazol được chuẩn bị bằng cách hòa tan một lượng chất chuẩn lansoprazol bằng khoảng 70 % lượng ghi trên nhãn trong 900 ml dung dịch mẫu trắng [có thể dùng *methanol (TT)* để hòa tan lansoprazol trước khi pha loãng với dung dịch mẫu trắng nhưng lượng methanol không được quá 2 % thể tích dung dịch chuẩn]. Tính lượng lansoprazol được hòa tan dựa vào hiệu số độ hấp thụ ở bước sóng 286 nm và 650 nm của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng đã biết của lansoprazol chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong cả 2 giai đoạn.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Cho toàn bộ lượng thuốc của từng nang vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 30 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M*, lắc siêu âm để làm rã các hạt. Thêm 65 ml *acetonitril (TT)*, để nguội và thêm *acetonitril (TT)* đến vạch, lắc đều. Ly tâm và lọc. Pha loãng dịch lọc với hỗn hợp *acetonitril (TT)* và *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* (7 : 3) để được dung dịch có nồng độ lansoprazol khoảng 0,012 mg/ml. Pha dung dịch lansoprazol chuẩn có cùng nồng độ trong cùng dung môi.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 294 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là hỗn hợp *acetonitril (TT)* và *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* (7 : 3).

Tính lượng lansoprazol có trong mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng đã biết của lansoprazol chuẩn.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(Dùng 1,000 g thuốc trong nang; áp suất không quá 5 mmHg; phosphor pentoxyd; 60 °C; 5 h).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung môi pha loãng: Hỗn hợp gồm *nước - acetonitril - triethylamin* (60 : 40 : 1), điều chỉnh đến pH 10,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha động: Hỗn hợp gồm *nước - acetonitril - triethylamin* (60 : 40 : 1), điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *acid phosphoric (TT)*. Thay đổi tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan (bằng cách lắc siêu âm) một lượng lansoprazol chuẩn trong hỗn hợp *acetonitril (TT)* và *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* (2 : 3) để được dung dịch có nồng độ khoảng 3,0 mg/ml. Pha loãng tiếp với dung môi pha loãng để được dung dịch có nồng độ lansoprazol khoảng 0,1 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng thuốc trong nang tương ứng với 300 mg lansoprazol vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm 60 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M*, lắc siêu âm đến khi các hạt rã hoàn toàn. Thêm *acetonitril (TT)* vừa đủ đến vạch, trộn đều. Ly tâm lấy phần dung dịch trong ở trên. Pha loãng dung dịch với dung môi pha loãng để được dung dịch có nồng độ lansoprazol khoảng 0,1 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 285 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 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. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lansoprazol trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm nhắc lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, có trong nang dựa vào diện tích pic lansoprazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của lansoprazol chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

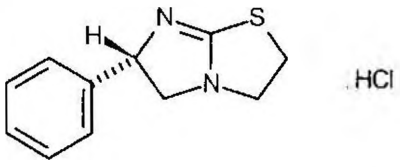
Thuốc chống loét dạ dày, tá tràng, ức chế bơm proton.

Hàm lượng thường dùng

30 mg.

LEVAMISOL HYDROCLORID

Levamisoli hydrochloridum



$C_{11}H_{12}N_2S.HCl$ P.t.l: 240,8

Levamisol hydroclorid là (6*S*)-6-phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-*b*]thiazol hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{11}H_{12}N_2S.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, dễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 %, khó tan trong methylen clorid.

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 levamisol hydroclorid chuẩn.

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

C. 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 2,50 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn dung dịch màu đối chiếu V_7 (Phụ lục 9.3, Phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S từ 3,0 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ -121° đến -128°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Xác định trên dung dịch S.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi dùng, tránh ánh sáng và giữ ở nhiệt độ dưới 25 °C.

Pha động A: Hòa tan 0,5 g *amoni dihydrophosphat (TT)* trong 90 ml *nước*, chỉnh pH của dung dịch đến 6,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *methanol (TT)*, thêm 1,0 ml *amoniac (TT)* và thêm *methanol (TT)* vừa đủ 10,0 ml.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg chất đối chiếu levamisol hydroclorid dùng cho kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký (có chứa các tạp chất A, B, C, D và E) trong *methanol (TT)*, thêm 0,5 ml *amoniac (TT)* và thêm *methanol (TT)* vừa đủ 5,0 ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *methanol (TT)*. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml với *methanol (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột ít nhất trong 4 min bằng hỗn hợp pha động A và B (9 : 1) sau đó 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 - 8	90 → 30	10 → 70
8 - 10	30	70

Định tính các tạp chất: Dùng sắc ký đồ đi kèm theo chất đối chiếu levamisol hydroclorid dùng cho kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) để xác định các pic tạp chất A, B, C, D và E.

Thời gian lưu tương đối (so với levamisol có thời gian lưu khoảng 3 min) của tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,4; tạp chất C khoảng 1,5; tạp chất D khoảng 1,6; tạp chất E khoảng 2,0.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) phải tương ứng với sắc ký đồ cung cấp kèm theo chất đối chiếu levamisol hydroclorid dùng cho kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký. Hệ số đối xứng không quá 3,5 tính trên pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính toán hàm lượng các tạp chất, nhân diện tích pic thu được của mỗi tạp với các hệ số hiệu chỉnh tương ứng sau: tạp chất A = 2,0; tạp chất B = 1,7; tạp chất C = 2,9; tạp chất D = 1,3 tạp chất E = 2,7.

Diện tích pic của mỗi tạp chất A, B, C, D, E sau khi hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp chất không xác định: Diện tích pic của mỗi tạp chất không lớn hơn một nửa diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tổng các tạp chất: Không quá 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Bỏ qua những pic có diện tích pic bằng hoặc nhỏ hơn 0,25 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: 3-[(2*RS*)-2-amino-2-phenylethyl]thiazolidin-2-on.

Tạp chất B: 3-[(*E*)-2-phenylethenyl]thiazolidin-2-imin.

Tạp chất C: (4*RS*)-4-phenyl-1-(2-sulphanylethyl)imidazolidin-2-on.

Tạp chất D: 6-phenyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazol.

Tạp chất E: 1,1'-[(disulphan-1,2-diyl)bis(ethylen)]bis-[(4*RS*)-4-phenylimidazolidin-2-on].

Kim loại nặng

Không được quá 20 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.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 - 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 0,200 g chế phẩm trong 30 ml *ethanol 96 % (TT)*, thêm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* và 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 *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* thêm vào giữa 2 điểm uốn.

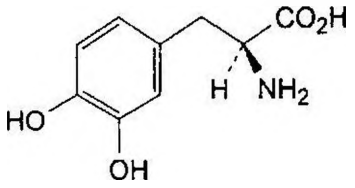
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 24,08 mg $C_{11}H_{12}N_2S.HCl$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kích thích miễn dịch, trị giun sán.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, viên nén, dung dịch.

LEVODOPA
Levodopum



$C_9H_{11}NO_4$ P.t.l: 197.2

Levodopa là acid [(2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)] propanoic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_9H_{11}NO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc màu trắng ngà.
Khó tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %. Dễ tan trong dung dịch acid hydrocloric 1 M và hơi tan trong dung dịch acid hydrocloric 0,1 M.

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 levodopa chuẩn.
B. Hòa tan khoảng 2 mg chế phẩm trong 2 ml *nước* và thêm 0,2 ml *dung dịch sắt (III) clorid 1,3 % (TT)*. Màu xanh lá cây xuất hiện và chuyển thành màu tím ánh lam khi thêm 0,1 g *hexamethylentetramin (TT)*.
C. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi gồm 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và 5 ml *nước (TT)*. Thêm 0,1 ml *dung dịch amoni molybdat 10 % (TT)* trong *dung dịch natri nitrit 10 % (TT)*. Màu vàng xuất hiện và chuyển thành màu đỏ khi thêm *dung dịch natri hydroxyd đậm đặc (TT)*.
D. Thêm 1 ml *nước*, 1 ml *pyridin (TT)* và 5 mg *nitrobenzoyl clorid (TT)* vào 5 mg chế phẩm. Trộn đều và để yên khoảng 3 min. Màu tím xuất hiện và chuyển thành màu vàng nhạt khi đun sôi. Vừa thêm vừa lắc với 0,2 ml *dung dịch natri carbonat 10 % (TT)*, màu tím xuất hiện trở lại.

Màu sắc của dung dịch
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được có màu không đậm hơn màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Lắc 0,10 g chế phẩm trong 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* khoảng 15 min. pH của hỗn dịch thu được từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực
Từ -1,27° đến -1,34° (Phụ lục 6.4).
Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương với 0,200 g chế phẩm đã được làm khô và 5 g *hexamethylentetramin (TT)* trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung dịch acid. Để dung dịch tránh ánh sáng trong khoảng 3 h và tiến hành đo.

Độ hấp thụ ánh sáng
Hòa tan và pha loãng 30,0 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1M (TT)* thành 100,0 ml. Pha loãng 10,0 ml dung dịch trên thành 100,0 ml với cùng acid. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng từ 230 nm đến 350 nm, phổ tử ngoại thu được chỉ có 1 cực đại hấp thụ ở bước sóng 280 nm. Độ hấp thụ riêng ở cực đại 280 nm phải từ 137 đến 147, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Celulose loại dùng cho sắc ký (TT)*.
Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - butanol (25 : 25 : 50).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml *acid formic khan (TT)* và pha loãng thành 10 ml bằng *methanol (TT)*, sử dụng dung dịch ngay sau khi pha.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử thành 100 ml với *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 30 mg *tyrosin (TT)* trong 1 ml *acid formic khan (TT)* và pha loãng thành 100 ml bằng *methanol (TT)*. Trộn 1 ml dung dịch này với 1 ml dung dịch thử.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl dung dịch thử, 10 µl dung dịch đối chiếu (1) và 20 µl dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để khô bản mỏng trong luồng khí ấm và phun hỗn hợp dung dịch đồng thể tích gồm *dung dịch sắt (III) clorid 10 % (TT)* và *dung dịch kali fericyanid 5 % (TT)* vừa mới pha. Kiểm tra ngay sắc ký đồ. Bất cứ vết phụ nào khác với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho thấy ở trên vết chính có một vết tách riêng biệt đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

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 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,50 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 0,180 g chế phẩm trong 5 ml *acid formic khan (TT)*, đun nóng nếu cần, thêm 25 ml *acid acetic khan (TT)* và 25 ml *dioxan (TT)*. Chuẩn độ với *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* cho đến khi dung dịch có màu xanh lá cây, dùng 0,1 ml *dung dịch tím tinh thể (TT)* làm chỉ thị. 1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 19,72 mg $C_9H_{11}NO_4$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Điều trị bệnh Parkinson.

Chế phẩm
Nang, viên nén.

VIÊN NÉN LEVODOPA
Tabellae Levodopi

Là viên nén chứa levodopa.
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 levodopa, $C_9H_{11}NO_4$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Cân một lượng bột viên tương ứng với 500 mg levodopa, thêm 25 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*. Lắc kỹ, lọc. Điều chỉnh đến pH 3 bằng cách thêm từng giọt *dung dịch amoniac 5 M (TT)* kết hợp với khuấy, sau đó để lắng trong vài giờ, tránh ánh sáng. Lọc, rửa tủa với *nước* và sấy khô ở 105 °C. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của levodopa.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: n-Butanol - acid acetic băng - nước (50 : 25 : 25)
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g levodopa với 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch levodopa chuẩn 1 % trong *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*.
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 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và làm khô bằng không khí nóng, sau đó phun hỗn hợp đồng thể tích *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)* và *dung dịch kali fericyanid 5 % (TT)*, quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng ban ngày.
Vết chính thu được 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.
C. Cân một lượng bột viên tương ứng với 20 mg levodopa, thêm 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, lắc kỹ để hòa tan. Thêm 0,1 ml *dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT)*, dung dịch xuất hiện màu xanh lục. Chia đôi dung dịch vào 2 ống nghiệm, một ống nghiệm thêm một lượng thừa *dung dịch amoniac 5 M (TT)*, xuất hiện màu tím; một ống nghiệm thêm một lượng thừa *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)*, xuất hiện màu đỏ.

Góc quay cực riêng
Từ -38,5° đến -41,5° (Phụ lục 6.4).
Xác định theo cách sau: Lắc một lượng bột viên chứa 1,25 g levodopa với 25 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,5 M (TT)* trong 30 min, ly tâm và lọc, bỏ 5 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 10 ml dịch lọc cho vào bình định mức 50 ml, thêm 10 ml *dung dịch nhôm sulfat 21,5 %* và 20 ml *dung dịch natri acetat 21,8 %*, thêm *nước* vừa đủ, lắc đều, đo năng suất quay cực.
Lấy chính xác 5 ml dịch lọc trên cho vào bình định mức 200 ml, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 10 ml dung dịch này thành 200 ml với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử ở bước sóng 280 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính nồng độ của levodopa, $C_9H_{11}NO_4$, trong dịch lọc, lấy 142 là giá trị A (1 %, 1 cm) của levodopa ở bước sóng 280 nm, từ đó tính góc quay cực riêng.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: n-Butanol - acid acetic băng - nước (50 : 25 : 25).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g levodopa với 10 ml hỗn hợp đồng thể tích *acid formic khan (TT)* và *methanol (TT)*, lọc, sử dụng ngay.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích bằng *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Là hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch thử và của một dung dịch được chuẩn bị như sau: Hòa tan 30 mg *L-tyrosin* trong 1 ml *acid formic (TT)* sau đó thêm *methanol (TT)* vừa đủ 100 ml.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1), 20 µl dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và làm khô bằng không khí nóng, sau đó phun hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)* và *dung dịch kali fericyanid 5 % (TT)*, quan sát ngay lập tức sắc ký đồ dưới ánh sáng ban ngày.

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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có một vết tách rõ rệt có giá trị R_f lớn hơn giá trị R_f của vết chính và có màu đậm hơn màu của vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 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, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Đối với viên chứa hàm lượng levodopa nhỏ hơn hoặc bằng 250 mg, hút chính xác 2 ml dịch lọc vào bình định mức 10 ml, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Đối với viên chứa hàm lượng levodopa lớn hơn 250 mg, hút chính xác 1 ml dịch lọc vào bình định mức 10 ml, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử ở bước sóng 280 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính lượng levodopa, $C_9H_{11}NO_4$, đã hòa tan trong mỗi viên từ độ hấp thụ đo được của dung dịch thử, lấy 142 là giá trị A (1 %, 1 cm) của levodopa ở bước sóng 280 nm.
Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng levodopa, $C_9H_{11}NO_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng
Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg levodopa cho vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 70 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* lắc kỹ để hòa tan, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch. Lắc đều, lọc, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 10 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử ở bước sóng 280 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tiến hành song song với chuẩn trong cùng điều kiện hoặc tính hàm lượng levodopa, $C_9H_{11}NO_4$, theo A (1 %, 1 cm), lấy 142 là giá trị A (1 %, 1 cm) của levodopa ở bước sóng 280 nm.

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

Loại thuốc
Thuốc trị bệnh Parkinson.

Hàm lượng thường dùng
50 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg.

VIÊN NÉN LEVODOPA VÀ CARBIDOPA
Tabellae Levodopi et Carbidopi

Là viên nén hoặc viên nén bao chứa levodopa và carbidopa. 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 carbidopa khan, $C_{10}H_{14}N_2O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng levodopa, $C_9H_{11}NO_4$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong mục Định lượng, sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử có 2 pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic carbidopa và levodopa trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.
B. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 1 mg carbidopa khan, thêm 5 ml *dung dịch acid sulfuric 0,05 M*, lắc 2 min và lọc. Thêm 5 ml *thuốc thử dimethylaminobenzaldehyd (TT)* vào dịch lọc, xuất hiện màu vàng đậm.
C. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 50 mg levodopa, thêm 4 ml *ethanol 96 % (TT)* và 1 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)*, lắc 2 min. Thêm 2 ml *cinamaldehyd (TT)*, để yên 20 min, thêm 50 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, lắc 2 min và để cho tách lớp. Lọc lớp nước, thêm vào 5 ml dịch lọc 0,1 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*. Chia dung dịch thu được làm 2 phần vào 2 ống nghiệm. Thêm vào ống nghiệm thứ nhất một lượng thừa *dung dịch amoniac 5 M (TT)*, xuất hiện màu tím đỏ. Thêm vào ống nghiệm thứ hai một lượng thừa *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, xuất hiện màu đỏ đậm.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay
Môi trường hòa tan: 750 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng với Pha động và Điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng levodopa chuẩn và carbidopa chuẩn pha trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* sao cho thu được dung dịch có nồng độ levodopa và nồng độ carbidopa tương ứng với nồng độ trong dung dịch thử.
Dung dịch thử: Lấy một phần dịch hòa tan sau thời gian hòa tan quy định, lọc, loại bỏ dịch lọc đầu.
Tính hàm lượng carbidopa, $C_{10}H_{14}N_2O_4$, và levodopa, $C_9H_{11}NO_4$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic của carbidopa và levodopa trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn dung dịch thử, hàm lượng $C_{10}H_{14}N_2O_4$ trong carbidopa chuẩn và hàm lượng $C_9H_{11}NO_4$ trong levodopa chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng carbidopa,

$C_{10}H_{14}N_2O_4$, và levodopa, $C_9H_{11}NO_4$, 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: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,1 M được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng dung dịch acid phosphoric 1 M.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng levodopa chuẩn, carbidopa chuẩn pha trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* sao cho nồng độ levodopa là 0,05 % và tỷ lệ nồng độ levodopa và carbidopa tương ứng với tỷ lệ levodopa và carbidopa trong viên.

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 0,25 g levodopa vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, lắc 15 min, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột thép không gỉ (20 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh B (10 µm), Lichrosorb RP8 là phù hợp.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 282 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm riêng biệt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng carbidopa, $C_{10}H_{14}N_2O_4$, và levodopa, $C_9H_{11}NO_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích của pic carbidopa và levodopa trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử, hàm lượng $C_{10}H_{14}N_2O_4$ trong carbidopa chuẩn và hàm lượng $C_9H_{11}NO_4$ trong levodopa chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

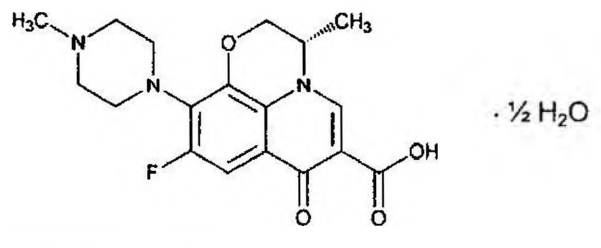
Điều trị Parkinson.

Hàm lượng thường dùng

Carbidopa (tính theo chất khan) và levodopa tương ứng 25 mg và 100 mg, 10 mg và 100 mg, 25 mg và 250 mg.

LEVOFLOXACIN

Levofloxacinum



$C_{18}H_{20}FN_3O_4$. ½ H_2O P.t.l: 370,4

Levofloxacin là acid (–)-*(S)*-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic hemihydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh hay tinh thể màu trắng ngà đến trắng hơi vàng. Tan trong dimethyl sulfoxyd và trong acid acetic, hơi tan trong nước, aceton và methanol.

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 levofloxacin chuẩn.

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

Góc quay cực riêng

Từ -92° đến -106°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4). Xác định trên dung dịch chế phẩm 0,5 % trong *methanol (TT)*.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A, pha động, dung dịch thử và điều kiện sắc ký như mô tả trong mục Định lượng.

Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Dung dịch levofloxacin chuẩn trong pha động có nồng độ 1 mg/ml.

Dung dịch kiểm tra độ nhạy: Dung dịch levofloxacin chuẩn trong pha động có nồng độ 0,3 µg/ml.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký:

Tiến hành sắc ký với dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic levofloxacin giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch kiểm tra độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu (S/N) xác định trên pic levofloxacin không được nhỏ hơn 10.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, tính hàm lượng phần trăm mỗi tạp chất trong chế phẩm theo công thức:

$$\frac{r_u \times 100}{r_s \times F}$$

Trong đó:

r_u là diện tích pic tạp chất cần xác định trong dung dịch thử;

r_s là diện tích pic levofloxacin trong dung dịch thử;

F là hệ số đáp ứng tương đối, được trình bày trong Bảng 1.

Giới hạn:

Từng tạp chất: xem trong Bảng 1.

Tổng các tạp chất trừ tạp chất D-isomer: Không được lớn hơn 0,5 %.

Bảng 1 - Danh mục các tạp chất

Tên chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối	Giới hạn tạp chất (%)
N-Desmethyl levofloxacin[a]	0,47	1,0	0,3
Diamin derivative[b]	0,52	0,9	0,3
Levofloxacin N-oxid[c]	0,63	1,1	0,3
9-Desfluoro levofloxacin[d]	0,73	1,0	0.3
Levofloxacin	1,0	—	—
D-Isomer[e]	1,23	1,0	0,8
Từng tạp khác	—	1,0	0,1

Ghi chú:

[a] Acid *(S)*-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(piperazin-1-yl)-7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]-benzoxazin-6-carboxylic.

[b] Acid *(S)*-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-[2-(methylamino) ethylamino]-7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazin-6-carboxylic.

[c] *(S)*-4-(6-Carboxy-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]-benzoxazin-10-yl)-1-methyl-piperazin-1-oxid.

[d] Acid *(S)*-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]-benzoxazin-6-carboxylic.

[e] Acid *(R)*-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]-benzoxazin-6-carboxylic.

Nước

Từ 2,0 % đến 3,0 % (Phụ lục 10.3).

Tro sulfat

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (phụ lục 5.3).
Dung dịch A: Dung dịch chứa *amoni acetat (TT)* 8,5 g/l, *đồng sulfat ngậm năm phân tử nước (TT)* 1,25 g/l và *L-isoleucin (TT)* 1,3 g/l.
Pha động: Methanol - dung dịch A (3 : 7).
Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm trong pha động có nồng độ 1 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch levofloxacin chuẩn trong pha động có nồng độ 1 mg/ml.
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 360 nm.
Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.
Thể tích tiêm: 25 µl.
Nhiệt độ cột: 45 °C.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic levofloxacin nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic levofloxacin giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %.
Tiến hành sắc ký các dung dịch thử và dung dịch chuẩn.
Tính hàm lượng levofloxacin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ trong levofloxacin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh nhóm quinolon.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN LEVOFLOXACIN

Tabellae Levofloxacini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa levofloxacin.
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 levofloxacin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Trong phần Định lượng, 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 levofloxacin thu được từ 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 hydrocloric 0,1 M (TT).*
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, hút một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 5,5 µg/ml. Đo độ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 294 nm, sử dụng cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch levofloxacin chuẩn pha trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng levofloxacin 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 A: Dung dịch có chứa *amoni acetat (TT)* 8,5 g/l, *đồng sulphat (TT)* 1,25 g/l, *L-isoleucin (TT)* 1,3 g/l pha trong *nước*.

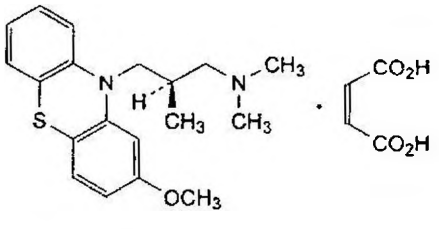
Pha động: Methanol - dung dịch A (3 : 7).
Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch của levofloxacin chuẩn trong pha động có nồng độ chính xác khoảng 1 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 viên (bỏ lớp bao phim, nếu cần), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 100 mg levofloxacin vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 85 ml pha động, lắc siêu âm để hòa tan. Pha loãng với pha động vừa đủ, trộn đều. Lọc.
Dung dịch phân giải: Pha dung dịch của ofloxacin chuẩn trong pha động có nồng độ khoảng 1 mg/ml.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 45 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 360 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 25 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, hệ số phân giải giữa pic levofloxacin và dextrofloxacin không nhỏ hơn 1,5.
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic levofloxacin không lớn hơn 2,0, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của các lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ trong levofloxacin chuẩn, tính hàm lượng levofloxacin trong viên.

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

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm quinolon.

Hàm lượng thường dùng
250 mg; 500 mg.

LEVOMEPROMAZIN MALEAT
Levomepromazini maleas



$C_{19}H_{24}N_2OS.C_4H_4O_4$ P.t.l: 444,6

Levomepromazin maleat là (2*R*)-3-(2-methoxy-10*H*-phenothiazin-10-yl)-*N*,*N*,2-trimethylpropan-1-amin-(*Z*)-butendioat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{19}H_{24}N_2OS.C_4H_4O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hay vàng nhạt, khó tan trong nước và ethanol 96 %, hơi tan trong methylen clorid, thực tế không tan trong ether.
Dễ bị phân hủy khi tiếp xúc với không khí và ánh sáng, chảy ở nhiệt độ khoảng 186 °C kèm theo phân hủy.

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 levomepromazin maleat chuẩn.
B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Tiến hành tránh ánh sáng.
Bản mỏng: Kieselguhr G. Thấm bản mỏng bằng cách để vào trong bình có sẵn một lớp mỏng dung dịch có chứa *2-phenoxyethanol 10 %* và *polyethylen glycol 300 5,0 % trong aceton*, sao cho bản mỏng ngập trong dung môi khoảng 5 mm, sau đó để dung môi thấm dần lên khoảng 17 cm. Lấy bản mỏng ra và tiến hành sắc ký ngay lập tức.
Pha động: Lắc hỗn hợp gồm 100 thể tích *ether dầu hỏa (50 °C đến 70 °C)*, 2 thể tích *diethylamin (TT)* và 6 đến 8 thể tích *2-phenoxyethanol (TT)* cho đến khi thấy vẩn đục bền vững, gạn và sử dụng lớp phía trên mặc dù có vẩn đục.
Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm 0,2 % trong *cloroform (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch levomepromazin chuẩn 0,2 % trong *cloroform (TT)*.
Cách tiến hành: Tiến hành chạy sắc ký giống như chuẩn bị bản mỏng. Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm trong một vài phút. Vết trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc, huỳnh quang và kích thước với vết thu được từ dung dịch đối chiếu. Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric 10 % trong ethanol*, màu của vết thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu phải giống nhau, và cùng giữ nguyên màu trong vòng 20 min sau khi phun.
D. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Nước - acid formic khan - diisopropyl ether (3 : 7 : 90).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong 10 ml hỗn hợp *nước - aceton* (10 : 90).
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg acid maleic chuẩn trong 10 ml hỗn hợp *nước - aceton* (10 : 90).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên thành dải có kích thước 10 mm × 2 mm. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 12 cm, để khô bản mỏng ngoài không khí. Sấy bản mỏng ở nhiệt độ 120 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có một dải ở vạch xuất phát và phải có một dải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, và kích thước.

pH
Lắc 0,50 g chế phẩm với 25,0 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và để lắng. pH của phần dung dịch phía trên phải từ 3,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2). Tiến hành phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng.

Góc quay cực riêng
Từ -7,0° đến -8,5°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4). Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong *dimethylformamid (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi và tiến hành thử.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Tiến hành phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng.
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Aceton - diethylamin - cyclohexan (10 : 10 : 80).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong 10 ml hỗn hợp *nước - aceton* (10 : 90).
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng hỗn hợp *nước - aceton* (10 : 90).
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. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết thứ hai nào thu được ngoài vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C ; 3 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 0,350 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 44,46 mg $C_{23}H_{28}N_2O_5S$.

Bảo quản
Trong đồ đựng nút kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Đối kháng thụ thể dopamin, chống loạn thần.

Chế phẩm
Viên nén, thuốc tiêm.

VIÊN NÉN LEVOMEPROMAZIN
Tabellae Levomepromazini

Là viên nén chứa levomepromazin maleat.
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 levomepromazin maleat,
$C_{19}H_{24}N_2OS.C_4H_4O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 50 mg levomepromazin maleat, thêm 10 ml *nước* và 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, lắc đều. Chiết với 15 ml *ether (TT)* và để yên cho tách lớp. Rửa lớp ether bằng 5 ml *nước*, lọc qua giấy lọc có *natri sulfat khan (TT)*, bay hơi dịch chiết ether đến khô rồi sấy cắn ở 100 °C trong 3 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của levomepromazin.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel F_{254}.
Dung môi khai triển: Diisopropyl ether - acid formic khan - nước (90 : 7 : 3).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên chứa 0,2 g levomepromazin maleat, thêm 10 ml hỗn hợp *aceton - nước* (9 : 1), lắc siêu âm trong 5 min, để yên và lấy dịch trong ở phía trên.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch acid maleic chuẩn 0,6 % trong *acid formic khan (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra sấy ở 120 °C trong 10 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được, dung dịch thử có một vết tại điểm chấm sắc ký và một vết tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Toluen - aceton - diethylamin (85 : 10 : 5).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g levomepromazin maleat, thêm 10 ml hỗn hợp *methanol - amoniac* 18 M (99 : 1), lắc siêu âm 5 min, lọc, bỏ dịch lọc đầu.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 200 lần dung dịch thử bằng 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 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới đèn 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 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Không tính đến các vết tại điểm chấm sắc ký.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường: 500 ml *dung dịch acid hydrocloric 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 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để có nồng độ khoảng 0,005 % levomepromazin maleat. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 311 nm, cốc đo dày 1cm, mẫu trắng là *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. So sánh với một dung dịch chuẩn levomepromazin maleat có nồng độ tương đương trong cùng dung môi. Tính hàm lượng levomepromazin maleat đã hòa tan dựa vào nồng độ levomepromazin maleat trong dung dịch chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 60 % (Q) lượng levomepromazin maleat, $C_{19}H_{24}N_2OS.C_4H_4O_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

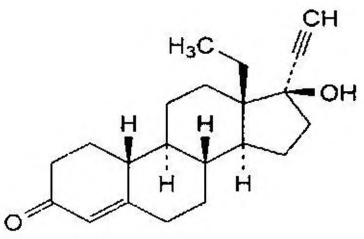
Định lượng
Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 50 mg levomepromazin maleat, thêm 15 ml *dung dịch amoniac 0,2 M trong methanol (TT)*, lắc trong 2 min, lọc lấy dịch lọc. Tiếp tục chiết 3 lần, mỗi lần với 15 ml *dung dịch amoniac 0,2 M trong methanol (TT)*, dùng đũa thủy tinh nghiền cắn trước mỗi lần chiết. Tập hợp dịch lọc và thêm *dung dịch amoniac 0,2 M trong methanol (TT)* vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng 10 thể tích dung dịch thu được thành 100 thể tích bằng *methanol (TT)*. Tiếp tục pha loãng 10 thể tích dung dịch này thành 100 thể tích bằng *methanol (TT)*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 254 nm, mẫu trắng là *methanol (TT)*. Song song tiến hành đo dung dịch levomepromazin maleat chuẩn 0,0005 % trong *dung dịch amoniac 0,002 M trong methanol (TT)*. Tính hàm lượng levomepromazin maleat, $C_{19}H_{24}N_2OS.C_4H_4O_4$, có trong viên dựa vào hàm lượng $C_{19}H_{24}N_2OS.C_4H_4O_4$ trong levomepromazin maleat chuẩn.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
An thần.

Hàm lượng thường dùng
25 mg.

LEVONORGESTREL
Levonorgestrelum



$C_{21}H_{28}O_2$ P.t.l: 312,5

Levonorgestrel là 13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-on, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{21}H_{28}O_2$ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong methylen clorid, khó tan trong ethanol 96 %.

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

Góc quay cực riêng
Từ -35° đến -30° (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: *Acetonitril (TT_1) - nước dùng cho sắc ký* (40 : 60).
Pha động B: *Acetonitril (TT_1)*.
Hỗn hợp dung môi: *Nước dùng cho sắc ký - acetonitril (TT_1)* (30 : 70).
Dung dịch thử: Siêu âm hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 7 ml *acetonitril (TT_1)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng *nước dùng cho sắc ký*.
Dung dịch đối chiếu (1): Siêu âm hòa tan 5 mg levonorgestrel chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, H, K, M, O và S) trong 3,5 ml *acetonitril (TT_1)* và pha loãng thành 5,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử 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 5,0 mg tạp chất B chuẩn của levonorgestrel trong 35 ml *acetonitril (TT_1)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *nước dùng cho sắc ký*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5,0 mg norethisteron chuẩn (tạp chất U) trong 35 ml *acetonitril (TT_1)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *nước dùng cho sắc ký*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký có chứa các nhóm phân cực* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm và ở bước sóng 200 nm đối với tạp chất O.

Tốc độ dòng: 0,7 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 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 - 50	100 → 20	0 → 80

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo levonorgestrel chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) ở bước sóng 215 nm để xác định pic của tạp chất A, H, K, M và S; và ở bước sóng 200 nm để xác định pic của tạp chất O. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất B. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất U.

Thời gian lưu tương đối so với levonorgestrel (thời gian lưu khoảng 20 min): Tạp chất H khoảng 0,5; tạp chất U khoảng 0,8; tạp chất K khoảng 0,85; tạp chất A khoảng 0,91; tạp chất M khoảng 0,95; tạp chất O khoảng 1,16; tạp chất B khoảng 1,26; tạp chất S khoảng 1,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 60 đối với pic chính. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 3,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất M so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất M và pic tạp chất A.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 0,4; tạp chất M là 3,1; tạp chất O là 2,6.

Tạp chất A, K: 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 B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 3 lần diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %).

Tạp chất O: Diện tích pic tạp chất O không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %) (ở bước sóng 200 nm).

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

Tạp chất U: Diện tích pic tạp chất U không được lớn hơn 2 lần diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,2 %).

Tạp chất H: Diện tích pic tạp chất H 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 trừ tạp chất O không được quá 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: 13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregna-4,8(14)-dien-20-yn-3-on.

Tạp chất B: 13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-5(10)-en-20-yn-3-on.

Tạp chất C: 13-ethyl-3-ethynyl-18,19-dinor-17α-pregna-3,5-dien-20-yn-17-ol.

Tạp chất D: 13-ethyl-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-17-ol (3-deoxolevonorgestrel).

Tạp chất G: 13-ethyl-6α,17-dihydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-on (6α-hydroxylevonorgestrel).

Tạp chất H: 13-ethyl-6β,17-dihydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-on (6β-hydroxylevonorgestrel).

Tạp chất I: 13-ethyl-10,17-dihydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-on (10-hydroxylevonorgestrel).

Tạp chất J: 13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yne-3,6-dion (6-oxolevonorgestrel).

Tạp chất K: 13-ethyl-17β-hydroxygon-4-en-3-on (18-methylnandrolon).

Tạp chất L: 13-ethylgon-4-en-3,17-dion (levodion).

Tạp chất M: 13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregna-4,6-dien-20-yn-3-on (Δ6-levonorgestrel).

Tạp chất N: 13-ethylgon-5(10)-en-3,17-dion (Δ5(10)-levodion).

Tạp chất O: 13-ethyl-17-hydroxy-5α-methoxy-18,19-dinor-17α-pregn-20-yn-3-on (4,5-dihydro-5α-methoxylevonorgestrel).

Tạp chất P: 13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-5-en-20-yn-3-on (Δ5-levonorgestrel).

Tạp chất Q: 13-ethyl-3-methoxygona-2,5(10)-dien-17β-ol.

Tạp chất R: 13-ethyl-3-methoxygona-2,5(10)-dien-17-on.

Tạp chất S: 13-ethyl-3-methoxy-18,19-dinor-17α-pregna-3,5-dien-20-yn-17-ol.

Tạp chất T: 13-ethyl-3-methoxy-18,19-dinor-17α-pregna-2,5(10)-dien-20-yn-17-ol.

Tạp chất U: 17-hydroxy-19-nor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-on (norethisteron).

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 45 ml *tetrahydrofuran (TT)*, thêm 10 ml *dung dịch bạc nitrat 10 % (TT)*. Sau

1 min, chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song làm mẫu trắng.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 31,25 mg $C_{21}H_{28}O_2$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Progestogen.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN LEVONORGESTREL
Tabellae Levonorgestreli

Là viên nén chứa levonorgestrel.
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 levonorgestrel, $C_{21}H_{28}O_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Độ đồng đều hàm lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic levonorgestrel trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G.*
Dung môi triển khai: *Methylen clorid - ethyl acetat* (80 : 20).
Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn có chứa khoảng 5 mg levonorgestrel với 10 ml *cloroform (TT)*, lọc. Pha loãng 2 ml dịch lọc thành 10 ml với *methylen clorid (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 0,01 % levonorgestrel trong *methylen clorid (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 để khô ngoài không khí và phun *dung dịch acid phosphomolybdic 10 % trong ethanol 96 % (TT)*, sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min. Quan sát dưới ánh sáng thường ngay sau khi phun thuốc thử. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có hình dạng, màu sắc và R_f phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Methanol - acetonitril - nước* (100 : 240 : 500).
Dung dịch thử: Thêm 10 ml hỗn hợp đồng thể tích *methanol (TT)* và *nước* vào một lượng bột viên có chứa khoảng 0,36 mg levonorgestrel, lắc siêu âm trong 30 min, khuấy kỹ trong 15 min, ly tâm và sử dụng phần dung dịch ở phía trên, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml với hỗn hợp đồng thể tích *methanol (TT)* và *nước*.
Dung dịch thử độ phân giải: Dung dịch có chứa ethinylestradiol chuẩn 0,004 % và levonorgestrel chuẩn 0,004 % trong hỗn hợp đồng thể tích *methanol (TT)* và *nước*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Cột Spherisorb ODS 2 là thích hợp).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.
Thể tích tiêm: 200 µl.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.
Cách tiến hành:
Với mỗi dung dịch, tiến hành sắc ký với thời gian gấp đôi thời gian lưu của levonorgestrel.
Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dung dịch thử độ phân giải, hệ số phân giải giữa hai pic ethinylestradiol và levonorgestrel ít nhất là 12.
Trên sắc ký đồ 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 %) và tổng diện tích của các pic phụ đó không được lớn hơn hai lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2 %).

Độ đồng đều hàm lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Acetonitril - nước* (50 : 50).
Dung dịch thử: Thêm 5,0 ml pha động vào một viên chế phẩm, hòa tan bằng siêu âm trong 45 min (cách khoảng 15 min lại lắc trộn đều), ly tâm và dùng lớp dung dịch phía trên.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch levonorgestrel pha trong pha động có nồng độ tương đương với dung dịch thử.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Cột Hypersil ODS là thích hợp).
Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.
Thể tích tiêm: 25 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng levonorgestrel, $C_{21}H_{28}O_2$, trong viên dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{21}H_{28}O_2$ trong levonorgestrel chuẩn.

Định lượng
Sử dụng kết quả trung bình của 10 lần định lượng trong phép thử độ đồng đều hàm lượng.

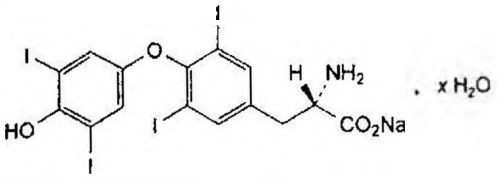
Bảo quản
Trong đồ đựng kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Progestogen.

Hàm lượng thường dùng
0,030 mg, 0,75 mg.

LEVOTHYROXIN NATRI

Levothyroxinum natricum



$C_{15}H_{10}I_4NNaO_4.xH_2O$ (với $x \approx 5$)

P.t.l: 798,9 (dạng khan)

Levothyroxin natri là natri (2*S*)-2-amino-3-[4-(4-hydroxy-3,5-diiodophenoxy)-3,5-diiodophenyl]propanoat, chế phẩm thường chứa lượng nước thay đổi, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh gần như trắng hoặc vàng nâu nhạt, mịn, khó hút ẩm.

Rất khó tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, tan được trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

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 levothyroxin natri chuẩn.

B. Thêm 2 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* vào 200 mg chế phẩm. Đun nóng trên cách thủy rồi sau đó đốt cẩn thận trên ngọn lửa, tăng dần nhiệt độ cho tới khoảng 600 °C ± 50 °C. Tiếp tục nung cho tới khi hầu như không còn các tiểu phân màu đen. Hòa tan cắn trong 2 ml *nước*. Dung dịch thu được phải cho phản ứng (A) của natri (Phụ lục 8.1).

Màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 23 ml hỗn hợp dung môi *dung dịch acid hydrocloric 1 M - ethanol 96 %* (1 : 4) đang sôi nhẹ. Để nguội và pha loãng thành 25,0 ml bằng cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch S mới pha không được có màu đậm hơn màu mẫu VN_3 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ +16° đến +20°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Dùng dung dịch S mới pha để đo.

Tạp chất liên quan

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

Pha động A: Hòa tan 1,97 g *acid phosphoric (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 2 L với cùng dung môi.

Pha động B: Hòa tan 1,97 g *acid phosphoric (TT)* trong *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 2 L với cùng dung môi.

Hỗn hợp dung môi: Pha động A - ethanol 96 % (1 : 2).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,5 mg levothyroxin natri chuẩn và 2,5 mg liothyronin natri chuẩn (tạp chất A) 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 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 25,0 mg levothyroxin natri chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 2,0 mg levothyroxin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất F và G) trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi và siêu âm trong 10 min.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 µl dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), (2), (4).

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	70	30
10 - 40	70 → 20	30 → 80
40 - 50	20	80

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo levothyroxin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất F và G.

Thời gian lưu tương đối so với levothyroxin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất F khoảng 2,0; tạp chất G khoảng 2,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất A với pic của levothyroxin ít nhất là 5,0.

Giới hạn:

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

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

Tạp chất G: Diện tích pic tạp chất G không được lớn hơn 3 lần diện tích pic levothyroxin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được quá 2,0 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: (2*S*)-2-amino-3-[4-(4-hydroxy-3-iodophenoxy)-3,5-diiodophenyl]propanoic (liothyronin).

Tạp chất B: Acid (2*S*)-2-amino-3-[4-(3-cloro-4-hydroxy-5-iodophenoxy)-3,5-diiodophenyl]propanoic.

Tạp chất C: Acid [4-(4-hydroxy-3-iodophenoxy)-3,5-diiodophenyl] acetic (triiodothyroacetic).

Tạp chất D: Acid [4-(4-hydroxy-3,5-diiodophenoxy)-3,5-diiodophenyl] acetic (tetraiodothyroacetic).

Tạp chất E: Acid (2*S*)-2-amino-3-[4-(4-hydroxyphenoxy)-3,5-diiodophenyl] propanoic (diiodothyronin).

Tạp chất F: Acid (2*S*)-2-amino-3-[4-[4-(4-hydroxy-3,5-diiodophenoxy)-3,5-diiodophenoxy]-3,5-diiodophenyl] propanoic.

Tạp chất G: Chưa biết cấu trúc.

Tạp chất H: Acid 4-(4-hydroxy-3,5-diiodophenoxy)-3,5-diiodobenzoic.

Tạp chất J: Acid (2*S*)-2-amino-3-[4-(4-hydroxy-3-iodophenoxy)-3-iodophenyl]propanoic.

Tạp chất K: Acid (2*S*)-2-amino-3-[4-(4-hydroxy-3,5-diiodophenoxy)-3-iodophenyl]propanoic.

Nước

Từ 6,0 % đến 12,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,100 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). Tính hàm lượng của $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ trong levothyroxin natri chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Hormon tuyến giáp.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN LEVOTHYROXIN

Tabellae Levothyroxini

Là viên nén chứa levothyroxin natri.

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 levothyroxin natri, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. 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 levothyroxin natri trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 0,5 mg levothyroxin natri khan, thêm hỗn hợp 3 ml *ethanol 50 % (TT)* và 0,2 ml *acid hydrocloric (TT)*, đun sôi nhẹ trong 30 s. Để nguội, lọc, thêm vào dịch lọc 0,1 ml *dung dịch natri nitrit 10 % (TT)* và đun sôi, xuất hiện màu vàng. Để nguội và kiềm hóa bằng *dung dịch amoniac 5 M (TT)*, dung dịch có màu cam.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký tiến hành như mục Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy một viên, thêm *dung dịch natri hydroxyd 0,05 M* để thu được dung dịch có nồng độ levothyroxin natri khan khoảng 6 µg/ml, lắc siêu âm đến khi viên phân tán hoàn toàn. Để nguội và lắc 2 min, thêm *dung dịch natri hydroxyd 0,05 M* vừa đủ để có nồng độ khoảng 0,0004 % levothyroxin natri khan.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch levothyroxin natri chuẩn 0,0004 % trong *dung dịch natri hydroxyd 0,05 M.*

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - acetonitril - acid phosphoric (70 : 30 : 0,5).

Dung môi hòa mẫu: Hỗn hợp đồng thể tích *methanol (TT)* và *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M.*

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên. Với viên hàm lượng levothyroxin natri khan dưới 50 µg, phân tán một lượng bột viên tương đương 50 µg levothyroxin natri khan bằng cách lắc siêu âm 10 min với 8 ml dung môi hòa mẫu. Tiếp tục lắc 2 min, để nguội và thêm dung môi hòa mẫu vừa đủ 10,0 ml, lọc.

Với viên hàm lượng levothyroxin natri khan bằng hoặc trên 50 µg, phân tán một lượng bột viên tương đương 0,1 mg levothyroxin natri khan bằng cách lắc siêu âm 10 min với 8 ml dung môi hòa mẫu. Tiếp tục lắc 2 min, để nguội và thêm dung môi hòa mẫu vừa đủ 10,0 ml, lọc.

Dung dịch chuẩn: Với viên hàm lượng levothyroxin natri khan dưới 50 µg, dùng dung dịch chứa 0,0005 % levothyroxin natri chuẩn trong dung môi hòa mẫu.

Với viên hàm lượng levothyroxin natri khan bằng hoặc trên 50 µg, dùng dung dịch chứa 0,001 % levothyroxin natri chuẩn trong dung môi hòa mẫu.

Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa 0,0005 % liothyronin chuẩn và 0,0005 % levothyroxin natri chuẩn trong dung môi hòa mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *nitril*

silica gel dùng cho sắc ký (5 µm) (cột Nucleosil 5 CN là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.
Tốc độ dòng: 1 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 phân giải, phép định lượng chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic chính trên sắc ký đồ thu được ít nhất bằng 4.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng levothyroxin natri, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, trong viên dựa vào diện tích các pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ trong levothyroxin natri chuẩn.

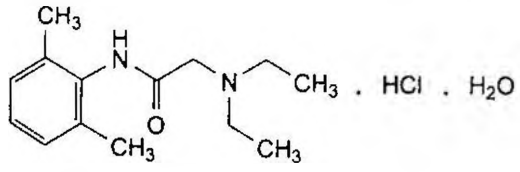
Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Hormon tuyến giáp.

Hàm lượng
50 µg, 100 µg.

LIDOCAIN HYDROCLORID

Lidocaini hydrochloridum



$C_{14}H_{22}N_2O.HCl.H_2O$ P.t.l: 288,8

Lidocain hydroclorid là 2-(diethylamino)-*N*-(2,6-dimethylphenyl)acetamid hydroclorid monohydrat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Rất dễ tan trong nước, dễ tan 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 lidocain hydroclorid chuẩn.
B. Điểm chảy từ 74 °C đến 79 °C (Phụ lục 6.7), xác định trên chế phẩm chưa được sấy khô trước.
C. Lấy khoảng 5 mg chế phẩm, thêm 0,5 ml *acid nitric bốc khói (TT)*. Bốc hơi đến khô trên cách thủy, để nguội. Hòa tan cắn trong 5 ml *aceton (TT)*, thêm 1 ml *dung dịch kali hydroxyd 0,1 M trong ethanol (TT)*, dung dịch có màu xanh lục.
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 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20,0 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
Pha loãng 1,0 ml dung dịch S thành 10 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)*.
pH của dung dịch thu được phải từ 4,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Acetonitril dùng cho sắc ký - dung dịch đệm pH 8,0* (30 : 70).
Dung dịch đệm pH 8,0: *Dung dịch kali dihydrophosphat 0,485 % (TT)* được điều chỉnh đến pH 8,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg *2,6-dimethylanilin (TT)* (tạp chất A) trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg *2-cloro-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid (TT)* (tạp chất H) trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (4): Trộn đều 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1), 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped polar-embedded octadecylsilyl amorphous organosilica polymer* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của lidocain.
Thời gian lưu tương đối so với lidocain (thời gian lưu khoảng 17 min): Tạp chất H khoảng 0,37; tạp chất A khoảng 0,40.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của tạp chất H với pic của tạp chất A ít nhất là 1,5.

Giới hạn:
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,01 %).
Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic lidocain trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,10 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic lidocain trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,5 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic lidocain trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 2,6-dimethylanilin.
Tạp chất B: 2-(diethylazinoyl)-*N*-(2,6-dimethylphenyl)acetamid (lidocain N^2-oxyd).
Tạp chất C: *N*-(2,6-dimethylphenyl)acetamid.
Tạp chất D: *N*-(2,6-dimethylphenyl)-2-(ethylamino)acetamid.
Tạp chất E: 2-2'-(azanediyl)bis[*N*-(2,6-dimethylphenyl)acetamid].
Tạp chất F: 2-(diethylamino)-*N*-(2,3-dimethylphenyl)acetamid.
Tạp chất G: *N*-(2,6-dimethylphenyl)-2-[(1-methylethyl)amino] acetamid.
Tạp chất H: 2-cloro-*N*-(2,6-dimethylphenyl)acetamid.
Tạp chất I: 2-(diethylamino)-*N*-(2,4-dimethylphenyl)acetamid.
Tạp chất J: 2-(diethylamino)-*N*-(2,5-dimethylphenyl)acetamid.
Tạp chất K: *N*-(2,6-dimethylphenyl)-2-(ethylmethylamino)acetamid.

Kim loại nặng
Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước* vừa đủ 25 ml, lọc lần đầu (màng lọc phụ ở trên). 10 ml dịch lọc đáp ứng yêu cầu theo phương pháp 5. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Từ 5,5 % đến 7,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,250 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 0,220 g chế phẩm trong 50 ml *ethanol 96 % (TT)*, thêm 5 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 *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 27,08 mg $C_{14}H_{22}N_2O.HCl$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc gây tê tại chỗ, thuốc chống loạn nhịp tim.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, gel.

THUỐC TIÊM LIDOCAIN
Injectio Lidocaini

Thuốc tiêm lidocain là dung dịch vô khuẩn của lidocain hydroclorid 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 lidocain hydroclorid, $C_{14}H_{22}N_2O.HCl.H_2O$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

Định tính
A. Lấy một thể tích chế phẩm tương đương 0,1 g lidocain hydroclorid, kiềm hóa bằng *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)*. Lọc lấy tủa, rửa tủa bằng *nước*. Hòa tan tủa trong 1 ml *ethanol 96 % (TT)*, thêm 0,5 ml dung dịch *cobalt (II) clorid 10 %* và lắc 2 min. Xuất hiện tủa màu xanh.
B. Lấy một thể tích chế phẩm chứa 0,1 g lidocain hydroclorid, thêm 10 ml *dung dịch acid picric (TT)*. Lọc lấy tủa, rửa tủa bằng *nước*, sấy khô ở 105 °C, nhiệt độ nóng chảy của tủa khoảng 229 °C (Phụ lục 6.7).
C. Chế phẩm phải cho phản ứng của ion clorid (Phụ lục 8.1).

pH
4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

2,6-Dimethylanilin
Lấy một thể tích chế phẩm có chứa 25 mg lidocain hydroclorid, thêm *nước* thành 10 ml, kiềm hóa bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* rồi chiết bằng *cloroform (TT)* 4 lần, mỗi lần 5 ml, mỗi lần đều lọc qua cùng một phễu có *natri sulfat khan (TT)*. Dịch chiết cloroform được bốc hơi dưới áp suất giảm (2 kPa). Hòa cắn trong 2 ml *methanol (TT)*, thêm 1 ml dung dịch *4-dimethylamino benzaldehyd* 1 % trong *methanol (TT)* và 2 ml *acid acetic băng (TT)*, để yên ở nhiệt độ phòng 10 min. Song song tiến hành một mẫu đối chiếu, thay chế phẩm bằng 10 ml dung dịch đối chiếu *2,6-dimethylanilin (TT)* (1 µg/ml) trong *nước*. Màu vàng của mẫu thử không được đậm hơn màu của mẫu đối chiếu.

Định lượng
Lấy chính xác một thể tích chế phẩm chứa khoảng 0,1 g lidocain hydroclorid, kiềm hóa bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, chiết 3 lần, mỗi lần với 20 ml *cloroform*

(TT), rửa mỗi dịch chiết với cùng một lượng 10 ml *nước*, lọc dịch chiết qua giấy lọc đã thấm ướt với *cloroform (TT)*, rửa giấy lọc bằng 10 ml *cloroform (TT)*.Tập trung toàn bộ dịch rửa và dịch lọc. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,02 N (CĐ)*, dùng *dung dịch tím tinh thể (TT)* làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch acid percloric 0,02 N (CĐ)* tương đương với 5,776 mg $C_{14}H_{22}N_2O.HCl.H_2O$.

Bảo quản

Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

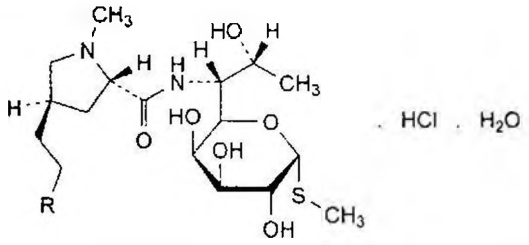
Thuốc tê, thuốc chống loạn nhịp.

Hàm lượng

0,5 % , 1 %, 2 %, 4 %, 10 %, 20 %.

LINCOMYCIN HYDROCLORID

Lincomycini hydrochloridum



Thành phần	R	Công thức	P.t.l
Lincomycin	CH_3	$C_{18}H_{35}ClN_2O_6S.H_2O$	461,0
Lincomycin B	H	$C_{17}H_{33}ClN_2O_6S.H_2O$	447,0

Lincomycin hydroclorid là hỗn hợp kháng sinh có thành phần chủ yếu là methyl 6,8-dideoxy-6-[[[(2*S*,4*R*)-1-methyl-4-propylpyrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-D-*erythro*-α-D-*galacto*-octopyranosid hydroclorid, thu được từ nuôi cấy chủng *Streptomyces lincolnensis* var. *lincolnensis* hoặc được điều chế bằng các phương pháp khác. Tổng hàm lượng của lincomycin hydroclorid và lincomycin B hydroclorid phải từ 96,0 % đến 102,0 %, tính theo chế phẩm khan. Hàm lượng của lincomycon B hydroclorid không được quá 5,0 %, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Rất tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong aceton.

Định tính

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

B. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi, 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 2,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của dung dịch màu mẫu V_6 (Phụ lục 9.3; phương pháp 2).

pH

Từ 3,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Phải từ +135° đến +150°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong *nước* 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: Methanol - acetonitril (TT_1) - dung dịch đệm pH 6,1 (8 : 17 : 75).

Dung dịch đệm pH 6,1: Hòa tan 34 g *acid phosphoric (TT)* trong 900 ml *nước dùng cho sắc ký (TT)*, điều chỉnh đến pH 6,1 bằng *amoniac (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước dùng cho sắc ký (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg lincomycin hydroclorid chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg lincomycin hydroclorid chuẩn dùng kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B và C) trong 2 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 20,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped base-deactivated octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).

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

Thời gian lưu tương đối so với lincomycin (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất C khoảng 0,4; lincomycin B khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 1,2 và 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của lincomycin và pic thứ nhất của tạp chất B ít nhất là 1,8.

Giới hạn:
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 (4) (0,5 %).
Tổng diện tích các pic của tạp chất B không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,5 %).
Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,2 %).
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 (4) (0,10 %).
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 (3) (2,0 %).
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 (4) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Methyl 6,8-dideoxy-6-[[[(2*R*,4*R*)-1-methyl-4-propyl-pyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-D-*erythro*-α-D-*galacto*-octopyranosid (α-amid epimer).
Tạp chất B: Methyl 6,8-dideoxy-6-[[[(2*S*,4*EZ*)-1-methyl-4-propyl-idenpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-D-*erythro*- α-D-*galacto*-octopyranosid (propyliden analog).
Tạp chất C: Methyl 6,8-dideoxy-6-[[[(2*S*,4*R*)-4-propyl-pyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-D-*erythro*-α-D-*galacto*-octopyranosid (*N*-desmethyl lincomycin).
Tạp chất D: Methyl 6,8-dideoxy-6-[[[(2*S*,4*R*)-1-methyl-4-propyl-pyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-L-*threo*-α-D-*galacto*-octopyranosid (7-*epi*-lincomycin).
Tạp chất E: Acid (2*S*,4*R*)-1-methyl-4-propylpyrrolidin-2-carboxylic (acid 4-propyl hygric).
Tạp chất F: Methyl 6-amino-6,8-dideoxy-1-thio-D-*erythro*-α-D-*galacto*-octopyranosid (methyl-1-thiolincosaminid).

Kim loại nặng
Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 2,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 1,0 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Từ 3,1 % đến 4,6 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,500 g chế phẩm.

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

Nội độc tố vi khuẩn
Phải ít hơn 0,50 EU/mg (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm được dùng để pha chế thuốc tiêm mà không áp dụng các biện pháp thích hợp để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

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 (1), (3).
Tính hàm lượng của $C_{18}H_{35}ClN_2O_6S$ và $C_{17}H_{33}ClN_2O_6S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của lincomycin và lincomycin B thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic lincomycin trong dung dịch đối chiếu (1) khi tính hàm lượng của lincomycin và diện tích pic lincomycin trong dung dịch đối chiếu (3) khi tính hàm lượng của lincomycin B; hàm lượng lincomycin trong lincomycin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín và nhiệt độ không quá 30 °C. Nếu chế phẩm là vô khuẩn, bảo quản trong bao bì vô khuẩn, đảm bảo và kín.

Nhãn
Phải ghi rõ nếu chế phẩm không có nội độc tố vi khuẩn hay vô khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Chế phẩm
Thuốc nang, thuốc tiêm.

NANG LINCOMYCIN
Capsulae Lincomycini

Là nang cứng chứa lincomycin hydroclorid.
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 lincomycin, $C_{18}H_{34}N_2O_6S$, từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Chiết một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,2 g lincomycin hydroclorid bằng 5 ml hỗn hợp *cloroform - methanol* (4 : 1), lọc và bốc hơi dịch lọc cho đến khi thu được cắn dạng dầu. Hòa tan cắn trong 1 ml *nước* rồi thêm *aceton (TT)* cho tới khi bắt đầu xuất hiện tủa, thêm tiếp 20 ml *aceton (TT)* nữa. Lọc lấy tủa. Rửa tủa hai lần, mỗi lần với 10 ml *aceton (TT)*. Hòa tan tủa trong một lượng nhỏ hỗn hợp *cloroform - methanol* (4 : 1) rồi bốc hơi đến khô. Sấy cắn thu được ở 60 °C dưới áp suất không quá 2 kPa trong 4 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ đối chiếu của lincomycin hydroclorid.
B. Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic lincomycin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Lincomycin B
Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử thu được, diện tích của pic lincomycin B (được xác định

là pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic được rửa giải ngay trước pic lincomycin trong sắc ký đồ của dung dịch chuẩn) không được lớn hơn 5 % tổng diện tích của pic lincomycin B và pic lincomycin.

Nước
Không quá 7,0 % (Phụ lục 10.3).
Lấy 0,3 g bột thuốc.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch đệm pH 6,0 - acetonitril - methanol (780 : 150 : 150). Có thể điều chỉnh tỷ lệ dung môi nếu cần.
Dung dịch đệm pH 6,0: Thêm 13,5 ml *acid phosphoric (TT)* vào 1000 ml *nước* rồi điều chỉnh đến pH 6,0 bằng *amoniac (TT)*.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch lincomycin hydroclorid chuẩn có nồng độ chính xác khoảng 1,2 mg/ml trong pha động. Có thể lắc siêu âm nếu cần để dễ hòa tan.
Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều và nghiền mịn nếu cần. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg lincomycin cho vào một bình định mức 50 ml. Thêm khoảng 40 ml pha động, lắc kỹ trong 10 min với sự trợ giúp của siêu âm nếu cần. Thêm pha động đến định mức, trộn đều và lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm hoặc 10 µm) (Lichrosorb RP8 là thích hợp).
Nhiệt độ cột: 46 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.
Tốc độ dòng: 1 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 chuẩn, hệ số đối xứng thu được từ pic chính lincomycin không lớn hơn 1,3; hiệu lực cột xác định trên pic chính lincomycin không ít hơn 4 000 đĩa lý thuyết; độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng lincomycin, $C_{18}H_{34}N_2O_6S$, trong nang dựa vào diện tích pic lincomycin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{34}N_2O_6S$ trong lincomycin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, để ở nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng trực tiếp.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
250 mg, 500 mg (tính theo lincomycin).

THUỐC TIÊM LINCOMYCIN
Injectio Lincomycini

Là dung dịch vô khuẩn của lincomycin hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm có thể chứa các chất ổn định.
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:

Hàm lượng của lincomycin, $C_{18}H_{34}N_2O_6S$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu hoặc gần như không màu.

Định tính
A. Thêm *aceton (TT)* vào một thể tích chế phẩm có chứa khoảng 0,2 g lincomycin hydroclorid đến khi xuất hiện tủa, thêm tiếp 20 ml *aceton (TT)*. Lọc lấy tủa, rửa tủa 2 lần mỗi lần với 10 ml *aceton (TT)*. Hòa tan tủa trong một lượng tối thiểu hỗn hợp *cloroform - methanol* (4 : 1). Làm bay hơi dung môi đến khô và sấy cắn ở 60 °C dưới áp suất không quá 2 kPa trong 4 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ đối chiếu của lincomycin hydroclorid.
B. Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính lincomycin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH
Từ 3,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Lincomycin B
Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic lincomycin B (được xác định là pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic được rửa giải ngay trước pic lincomycin trong sắc ký đồ của dung dịch chuẩn) không được lớn hơn 5 % tổng diện tích của pic lincomycin B và pic lincomycin.

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2).
Pha loãng thuốc tiêm nếu cần với nước BET để thu được dung dịch có chứa 10 mg lincomycin trong 1 ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 5,0 IU/ml. Giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch đệm pH 6,0 - acetonitril - methanol (780 : 150 : 150). Có thể điều chỉnh tỷ lệ dung môi nếu cần.
Dung dịch đệm pH 6,0: Thêm 13,5 ml *acid phosphoric (TT)* vào 1000 ml *nước* rồi điều chỉnh đến pH 6,0 bằng *amoniac (TT)*.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch lincomycin hydroclorid chuẩn có nồng độ chính xác khoảng 1,2 mg/ml trong pha động. Có thể lắc siêu âm nếu cần để dễ hòa tan.

Dung dịch thử: Lấy chính xác một thể tích thuốc tiêm tương đương với khoảng 500 mg lincomycin cho vào bình định mức 50 ml, pha loãng với pha động đến định mức. Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch thu được pha loãng với pha động thành 50,0 ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm hoặc 10 µm) (Lichrosorb RP8 là thích hợp).

Nhiệt độ cột: 46 °C.

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

Tốc độ dòng: 1 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, hệ số đối xứng thu được từ pic chính lincomycin không lớn hơn 1,3; hiệu lực cột xác định trên pic chính lincomycin không ít hơn 4000 đĩa lý thuyết; độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng lincomycin, $C_{18}H_{34}N_2O_6S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic lincomycin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{34}N_2O_6S$ trong lincomycin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Thuốc tiêm lincomycin phải được bảo quản ở nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Dạng thuốc

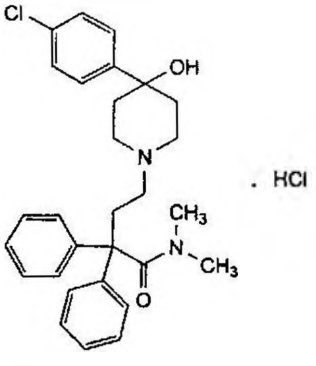
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

300 mg/2 ml; 600 mg/2 ml (tính theo lincomycin).

LOPERAMID HYDROCLORID

Loperamidi hydrochloridum



$C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$ P.t.l: 513,5

Loperamid hydroclorid là 4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-*N,N*-dimethyl-2,2-diphenyl butanamid hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng, đa hình. Khó tan trong nước, dễ tan trong methanol và 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 loperamid hydroclorid chuẩn.

Nếu phổ đo được của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong một lượng tối thiểu *methylen clorid (TT)*, bốc hơi các dung dịch tới khô, ghi phổ mới của các cắn thu được.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch tetrabutylamoni hydrosulfat 1,7 %.

Pha động B: Acetonitril (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg loperamid hydroclorid chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 1,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng *methanol (TT)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng *methanol (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 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 - 15	90 → 30	10 → 70
15 - 17	30	70

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1):

Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất G so với đường nền và H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất G và pic tạp chất H so với đường nền.

Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất E so với đường nền và H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất E và pic tạp chất A so với đường nền.

Sắc ký đồ thu được phải phù hợp với sắc ký đồ cung cấp kèm theo loperamid hydroclorid chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng nhân diện tích pic của tạp chất A với 1,3; tạp chất D với 1,7.

Tạp chất A, B, C, D, E, F, G, H: 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 (2) (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 (2) (0,10 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).
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 (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 4-[4-(4'-clorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-*N,N*-dimethyl-2,2-diphenylbutanamid.
Tạp chất B: 4-(4-clorophenyl)-1,1-bis[4-(dimethylamino)-4-oxo-3,3-diphenylbutyl]-4-hydroxypiperidinium.
Tạp chất C: 4-(4-clorophenyl)piperidin-4-ol.
Tạp chất D: 4-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)-*N,N*-dimethyl-2,2-diphenylbutanamid.
Tạp chất E: 4-(4-clorophenyl)-1-[4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-2,2-diphenylbutanoyl]piperidin-4-ol.
Tạp chất F: 4-[*trans*-4-(4-clorophenyl)-4-hydroxy-1-oxidopiperidin-1-yl]-*N,N*-dimethyl-2,2-diphenylbutanamid (loperamid oxid).
Tạp chất G: 4-[*cis*-4-(4-clorophenyl)-4-hydroxy-1-oxidopiperidin-1-yl]-*N,N*-dimethyl-2,2-diphenylbutanamid.
Tạp chất H: 4-[4-(4-clorophenyl)-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl]-*N,N*-dimethyl-2,2-diphenylbutanamid.

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 0,400 g chế phẩm 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 thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* thêm vào giữa hai điểm uốn.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 51,35 mg $C_{29}H_{34}Cl_2N_2O_2$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống ỉa chảy.

Chế phẩm
Thuốc nang, viên nén.

NANG LOPERAMID
Capsulae Loperamidi

Là nang cứng chứa loperamid hydroclorid.
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 loperamid hydroclorid, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0% so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. 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 chính loperamid hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - acid formic (85 : 10 : 5).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột thuốc có chứa khoảng 10 mg loperamid hydroclorid với 10 ml *methanol (TT)* trong 5 min và lọc.
Dung dịch đối chiếu: Chứa loperamid hydroclorid chuẩn với nồng độ khoảng 10 mg/ml pha trong *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm 10 µl dung dịch thử và 1 µl dung dịch chuẩn lên bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, để khô bản mỏng ngoài không khí, sau đó cho vào bình hơi iod đến khi hiện vết và quan sát. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng vị trí với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 500 ml dung dịch đệm acetat pH 4,7.
Cách pha dung dịch đệm acetat pH 4,7: Thêm 200 ml *dung dịch acid acetic 1 M (TT)* vào 600 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 4,70 ± 0,05 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, pha loãng tới 1000 ml bằng *nước*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành: Xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, điều kiện sắc ký và *cách tiến hành* thực hiện theo chỉ dẫn trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch loperamid hydroclorid chuẩn có nồng độ tương đương dung dịch thử, pha trong môi trường hòa tan.
Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng loperamid hydroclorid, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều hàm lượng
Phải đáp ứng yêu cầu về phép thử Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2).

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, dung dịch chuẩn và *điều kiện sắc ký* theo chỉ dẫn trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Cho lượng thuốc trong 1 nang vào bình định mức 10 ml, thêm 3,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,5 M (TT)*, lắc siêu âm 15 min. Thêm 3,5 ml *acetonitril (TT)* rồi lắc siêu âm thêm 15 min nữa. Sau đó thêm hỗn hợp đồng thể tích *acetonitrtil (TT)* và *dung dịch acid hydrocloric 0,5 M (TT)* đến định mức, trộn đều và lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc, pha loãng bằng hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril (TT)* và *nước* tới thể tích 100,0 ml, trộn đều và lọc.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Lấy 500 ml *acetonitril (TT)* pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*, thêm 20 giọt *acid phosphoric (TT)*, lắc đều. Điều chỉnh nếu cần.
Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột chế phẩm tương ứng với khoảng 20 mg loperamid hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 35 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,5 M (TT)*, lắc siêu âm 15 min. Thêm 35 ml *acetonitril (TT)* và lắc siêu âm thêm 15 min nữa. Sau đó pha loãng bằng hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril* và *dung dịch acid hydrocloric 0,5 M (TT)* đến định mức. Trộn đều và lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc pha loãng bằng hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril (TT)* và *nước* thành 100,0 ml, trộn đều.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg loperamid hydroclorid chuẩn, hòa tan trong hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril (TT)* và *dung dịch acid hydrocloric 0,5 M (TT)* vừa đủ 250 ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml bằng hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril (TT)* và *nước*, trộn đều (dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 10 µg/ml).
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh *nitril silica gel dùng cho sắc ký* (10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột phải không nhỏ hơn 1900; hệ số dung lượng không nhỏ hơn 3,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic loperamid hydroclorid trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng loperamid hydroclorid, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2$.HCl, trong một nang dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{29}H_{33}ClN_2O_2$.HCl trong loperamid hydroclorid chuẩn.

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

Loại thuốc
Thuốc trị tiêu chảy.

Hàm lượng thường dùng
2 mg (tính theo loperamid hydroclorid).

VIÊN NÉN LOPERAMID
Tabellae Loperamidi

Là viên nén chứa loperamid 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 loperamid hydroclorid, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2$.HCl, từ 90,0 % đến 110,0% so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. 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 loperamid hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Lấy một lượng bột viên tương ứng khoảng 10 mg loperamid hydroclorid cho vào ống nghiệm, thêm 20 ml *isopropanol (TT)*. Lắc trong 1 min. Để lắng, lấy 9,0 ml dung dịch phía trên, thêm 1,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, trộn đều. Đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch này trong khoảng bước sóng 250 nm đến 300 nm, phổ hấp thụ tử ngoại phải có cực đại và cực tiểu giống như phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch loperamid hydroclorid chuẩn được tiến hành tương tự.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4).
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành: Xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động và *điều kiện sắc ký* thực hiện theo chỉ dẫn trong phần Định lượng.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch loperamid hydroclorid chuẩn có nồng độ tương tự như dung dịch thử, pha trong môi trường hòa tan.
Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng loperamid hydroclorid, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2$.HCl, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều hàm lượng
Phải đáp ứng yêu cầu về phép thử Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2).
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, dung dịch chuẩn và *điều kiện sắc ký* và *cách tiến hành* thực hiện theo chỉ dẫn trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Cho 1 viên thuốc vào bình định mức 200 ml, thêm 4 ml *dung dịch acid phosphoric 5 % (TT)* và 20 ml *methanol (TT)*, lắc cho tan rồi thêm *nước* đến định mức, trộn đều, lọc.

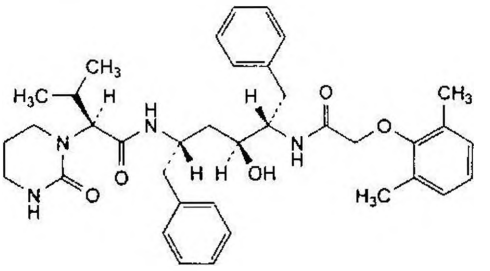
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Acetonitril - dung dịch đệm* (45 : 55). Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung dịch đệm: Hòa tan 3,0 g *triethylamin hydroclorid (TT)* và 1 ml *acid phosphoric (TT)* trong 550 ml *nước*.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 8 mg loperamid hydroclorid vào bình định mức 1000 ml, thêm 20 ml *dung dịch acid phosphoric 5 % (TT)* và 100 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm trong 30 min. Pha loãng bằng *nước* vừa đủ thể tích.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg loperamid hydroclorid chuẩn hòa tan trong *nước* vừa đủ 250,0 ml. Lấy chính xác 10,0 ml dung dịch này cho vào bình định mức 250 ml, thêm 5 ml *dung dịch acid phosphoric 5 % (TT)*, 25 ml *methanol (TT)* và thêm *nước* đến định mức, trộn đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (8 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh B (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 với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic loperamid hydroclorid phải không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tính hàm lượng loperamid hydroclorid, $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$, trong một viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{29}H_{33}ClN_2O_2.HCl$ trong loperamid hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc
Thuốc trị tiêu chảy.

Hàm lượng thường dùng
2 mg, tính theo loperamid hydroclorid.

LOPINAVIR
Lopinavirum



$C_{37}H_{48}N_4O_5$ P.t.l: 629

Lopinavir là (2*S*)-*N*-[(1*S*,3*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[[2-(2,6-dimethyl phenoxy)acetyl]amino]-3-hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]butanamid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{37}H_{48}N_4O_5$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột màu trắng hoặc trắng ngà, hút ẩm nhẹ. Đa hình.
Thực tế không tan trong nước, rất dễ tan trong methanol và methylen clorid.

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 lopinavir chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm ở trạng thái rắn khác với phổ của chất chuẩn, hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong *methanol (TT)*, bốc hơi đến cắn và ghi phổ của cắn mới thu được.
B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

Góc quay cực riêng
Từ -27,0° đến -22,0°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan
A. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Acetonitril (TT_1) - dung dịch đệm phosphat (45 : 55).
Pha động B: Acetonitril (TT_1) - dung dịch đệm phosphat (75 : 25).
Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 0,9 g *dikali hydrophosphat (TT)* và 2,7 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 900 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 6,0 bằng *acid phosphoric (TT)*, và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.
Dung môi pha mẫu: Hỗn hợp đồng thể tích của *acetonitril (TT_1)* và *nước*.
Dung dịch thử (1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg lopinavir chuẩn

trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (2) thành 250,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 2,5 mg lopinavir chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký (chứa các tạp chất A, B, C, F, G, I, N, Q, R, S và T) trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 2,5 mg lopinavir chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất D và tạp chất O) trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (4 µm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 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 - 60	100	0
60 - 61	100 → 0	0 → 100
61 - 81	0	100

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (2), (3), (4).

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo lopinavir chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A, B, C, F, G, I và N. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo lopinavir chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối của các pic tạp chất so với pic lopinavir (thời gian lưu khoảng 37 min) như sau: Tạp chất A khoảng 0,03; tạp chất B khoảng 0,07; tạp chất C khoảng 0,10; tạp chất D khoảng 0,13; tạp chất F khoảng 0,59; tạp chất G khoảng 0,62; tạp chất I khoảng 1,1; tạp chất N khoảng 1,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa hai pic tạp chất F và tạp chất G ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng phần trăm của các tạp chất, dựa vào diện tích pic, nồng độ lopinavir của dung dịch đối chiếu (2) và nhân diện tích của pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) với hệ số hiệu chỉnh tương ứng sau: Tạp chất A: 1,6; tạp chất B: 1,3; tạp chất C: 1,5; tạp chất D: 1,3.

Tạp chất B, I: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tạp chất A, C, D, F, G: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.

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

Bỏ qua các tạp chất được rửa giải ra sau tạp chất N và các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn 0,05 %.

B. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả trong mục A với các thay đổi như sau:

Pha động: Pha động A - *pha động* B (30 : 70).

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 8,5 lần thời gian lưu của lopinavir.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo lopinavir chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất Q, R, S và T. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo lopinavir chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất O.

Thời gian lưu tương đối của các pic tạp chất so với pic lopinavir (thời gian lưu khoảng 6 min) như sau: Tạp chất N khoảng 1,4; tạp chất O khoảng 1,5; tạp chất Q khoảng 4,4; tạp chất R khoảng 6,0; tạp chất S khoảng 7,1; tạp chất T khoảng 8,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa hai pic tạp chất S và tạp chất T ít nhất là 3,0.

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

Để tính hàm lượng phần trăm của các tạp chất, dựa vào diện tích pic, nồng độ lopinavir của dung dịch đối chiếu (2) và nhân diện tích của pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) với hệ số hiệu chỉnh tương ứng sau: Tạp chất O: 1,3; tạp chất Q: 0,7.

Giới hạn:

Tạp chất O, Q, R, T: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %. Bỏ qua các tạp chất rửa giải trước tạp chất N, tạp chất N và các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn 0,05 %.

Tổng các tạp chất rửa giải ra trước tạp chất N bao gồm cả tạp chất N trong phép thử ở mục A và các tạp chất rửa giải ra sau tạp chất N trong phép thử ở mục B không được quá 0,7 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: (2*S*)-*N*-[(1*S*,3*S*,4*S*)-1-benzyl-4-amino-3-hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl] butanamid.

Tạp chất B: (2*S*)-*N*-[(1*S*,3*S*,4*S*)-1-benzyl-4-(formylamino)-3-hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]butanamid.

Tạp chất C: (2*R*)-*N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-1-benzyl-2-hydroxy-4-[[(2*S*)-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]butanoyl]amino]-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2- oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl] butanamid.

Tạp chất D: (1*R*,3*R*)-1-[(1*R*)-1-[[2-(2,6-dimethylphenoxy) acetyl]amino]-2-phenylethyl]-3-[[(2*R*)-3-methyl-2-[2-

oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]butanoyl]amino]-4-phenyl butyl hydro sulfat.
Tạp chất E: *N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-4-amino-1-benzyl-2-hydroxy-5-phenylpentyl]-2-(2,6- dimethylphenoxy)acetamid.
Tạp chất F: *N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-1-benzyl-4-(formylamino)-2-hydroxy-5-phenylpentyl]-2-(2,6- dimethylphenoxy)acetamid.
Tạp chất G: *N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-(4-acetylamino)-1-benzyl-2-hydroxy-5-phenylpentyl]-2-(2,6- dimethylphenoxy)acetamid.
Tạp chất H: *N*-[(1*S*)-1-[(4*S*,6*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-oxazinan-6-yl]-2-phenylethyl]-2-(2,6- dimethylphenoxy)acetamid.
Tạp chất I: (2*S*)-*N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-2-hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)- yl]butanamid.
Tạp chất J: (2*S*)-*N*-[(1*S*,3*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[[2-(2,4-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-3- hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)- yl]butanamid.
Tạp chất K: (2*R*)-*N*-[(1*S*,3*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-3- hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)- yl]butanamid.
Tạp chất L: *N,N'*-(*Z*)-ethen-1,2-diylbis[2-(2,6-dimethylphenoxy) acetamid].
Tạp chất M: (2*S*)-*N*-[(1*R*,3*R*,4*S*)-1-benzyl-4-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-3- hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)- yl]butanamid.
Tạp chất N: (2*S*)-*N*-[(1*S*,3*R*,4*S*)-1-benzyl-4-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-3- hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)- yl]butanamid.
Tạp chất O: (1*S*,3*S*)-1-[(1*S*)-1-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl] amino]-2-phenylethyl]-3-[[(2*S*)-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]butanoyl]amino]-4-phenylbutyl (2*S*)-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]butanoat.
Tạp chất P: (2*S*)-*N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[[2-(2,6-dimethylphenoxy) acetyl]amino]-3- hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)- yl]butanamid.
Tạp chất Q: *N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[[2-(2,6-dimethylphenoxy) acetyl]amino]-2-hydroxy-5-phenylpentyl]-2-(2,6-dimethylphenoxy) acetamid.
Tạp chất R: (2*S*)-*N*-[(1*S*,3*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-3-hydroxy-5-phenylpentyl]-2-[3-[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]-2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]-3-methylbutanamid.
Tạp chất S: (1*S*,3*S*)-1-[(1*S*)-1-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl] amino]-2-phenylethyl]-3-[[(2*S*)-3-methyl-2-[2-oxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl]butanoyl]amino]-4-phenyl-butyl 2-(2,6-dimethylphenoxy)acetat.
Tạp chất T: *N,N'*-bis[(1*S*,3*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[[2-(2,6-dimethylphenoxy) acetyl]amino]-3-hydroxy-5-phenylpentyl]ure.

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8, phương pháp 8).
Dùng 0,25 g chế phẩm để thử.
Dung môi pha mẫu: *Nước - ethanol 96 %* (5 : 95)
Dùng 0,25 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Không được quá 4,4 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,250 g chế phẩm.

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

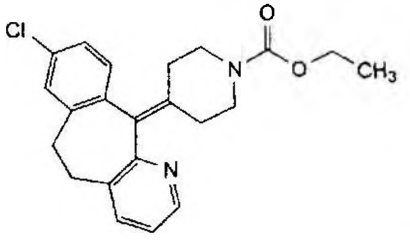
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Điều kiện sắc ký được mô tả ở trong mục A của phần Tạp chất liên quan với thay đổi như sau:
Pha động: Pha động A.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (1).
Tiến hành sắc ký với thời gian sắc ký gấp 1,6 lần thời gian lưu của lopinavir.
Tính hàm lượng phần trăm lopinavir, $C_{37}H_{48}N_4O_5$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{37}H_{48}N_4O_5$ trong lopinavir chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Thuốc kháng HIV.

Chế phẩm
Phối hợp với ritonavir: Thuốc nang và dung dịch uống.

LORATADIN
Loratadinum



$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ P.t.l: 382,9

Loratadin là ethyl 4-(8-cloro-5,6-dihydro-11*H*-benzo [5,6] cyclohepta [1,2-*b*] pyridin-11-yliden) piperidin-1-carboxylat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, có tính chất đa hình.
Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton và methanol.

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

Nếu so sánh phổ có sự khác nhau thì hòa tan mẫu thử và mẫu đối chiếu riêng biệt trong *aceton (TT)*, bay hơi đến khô và dùng cắn để đo phổ mới.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không có màu đậm hơn dung dịch màu đối chiếu VN_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất H

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 25,0 mg *isoamyl benzoat (TT)* trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml với *methylen clorid (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg tạp chất H chuẩn của loratadin trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml với *methylen clorid (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Lấy 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thêm 1,0 ml của dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 5,0 ml với *methylen clorid (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *methylen clorid (TT)*, thêm 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và 1,0 ml dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 5,0 ml với *methylen clorid (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy, chiều dài 25 m, đường kính trong 0,32 mm, pha tĩnh *poly(dimethyl) siloxan* (phim có độ dày 0,52 µm).

Khí mang: Khí heli dùng cho sắc ký khí.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 30.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 1	80
	1 - 23	80 → 300
	23 - 33	300
Buồng tiêm		260
Detector		300

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1,0 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2). Thời gian lưu tương đối so với loratadin (thời gian lưu khoảng 32 min) của tạp chất H khoảng 0,33; của isoamyl benzoat khoảng 0,37.

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 H và isoamyl benzoat tối thiểu là 2,0; tỷ số tín hiệu trên nhiễu không được nhỏ hơn 10 đối với pic tạp chất H.

Giới hạn: Tính tỷ lệ (R) của diện tích pic của tạp chất H so với diện tích pic của isoamyl benzoat từ sắc đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2); từ sắc đồ thu được với dung dịch thử, tính tỷ lệ diện tích pic của tạp chất H so với diện tích pic của isoamyl benzoat, tỷ lệ này không được lớn hơn hai lần giá trị R (0,1 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch kali dihydrophosphat 0,68 % được chỉnh pH đến 2,80 ± 0,05 bằng acid phosphoric - acetonitril (30 : 35 : 40).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg tạp chất F chuẩn của loratadin trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg loratadin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (có chứa tạp chất A và E) trong pha động, thêm 0,5 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl silicagel* hình cầu (5 µm) với hoạt độ silanol rất thấp.

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 220 nm.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch đối chiếu (3), thời gian chạy sắc ký bằng 5 lần thời gian lưu của loratadin.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc đồ đối chiếu đi kèm với loratadin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống và sắc đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để xác định các pic tạp chất A và E.

Thời gian lưu tương đối so với loratadin (thời gian lưu khoảng 12 min): của tạp chất D khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất F khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 1,1; tạp chất A khoảng 2,4; tạp chất C khoảng 2,7.

Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh-hõm H_p/H_v tối thiểu là 2,5 trong đó H_p là chiều cao so với đường nền của pic tạp chất E và H_v là chiều cao so với đường nền của đáy hõm tách pic tạp chất E và pic loratadin.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với các hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất A là 1,7; tạp chất E là 1,9; tạp chất F là 1,6;

Tạp chất F: Không quá hai lần diện tích pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %);

Tạp chất A, B, C, D, E: Đối với mỗi tạp chất, không lớn hơn diện tích pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %);

Tạp chất chưa định danh: Đối với mỗi tạp chất, không lớn hơn diện tích pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %);
Tổng lượng tạp chất: Không được quá 5 lần diện tích pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %);
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Ethyl 4-[(11*RS*)-8-cloro-11-hydroxy-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta [1,2-*b*] pyridin-11-yl]piperidin-1-carboxylat.
Tạp chất F: Ethyl 4-[(11*RS*)-8-cloro-11-fluoro-6,11-di-hydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl]piperidin-1-carboxylat.
Tạp chất B: 8-cloro-5,6-dihydro-11*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b] pyridin-11-on.
Tạp chất C: Ethyl 4-(4,8-dicloro-5,6-dihydro-11*H*-benzo- [5,6] cyclohepta [1,2-*b*] pyridin-11-yliden) piperidin-1-carboxylat.
Tạp chất D: 8-chloro-11-(piperidin-4-yliden)-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta [1,2-*b*] pyridin.
Tạp chất G: 8-cloro-11-(1-methylpiperidin-4-yliden)-6,11-dihydro -5*H*-benzo [5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin.
Tạp chất E: Ethyl 4-[(11*RS*)-8-cloro-6,11-dihydro-5*H*-benzo [5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl]-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat.
Tạp chất H: Ethyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat.

Sulfat
Không được quá 150 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).
Nung 1,33 g chế phẩm ở 800 ± 25 °C và hòa cắn với 20 ml *nước cất*. Lọc nếu cần bằng giấy lọc không chứa sulfat. Lọc lại qua giấy lọc mới cho đến khi dịch lọc không còn đục, được dung dịch thử.

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 0,300 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic băng (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 38,29 mg $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$.

Bảo quản
Đựng trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc
Kháng histamin.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN LORATADIN
Tabellae Loratadini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa loratadin.
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 loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, 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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: Ether - diethylamin (40 : 1).
Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 20 mg loratadin với 5 ml hỗn hợp *cloroform - methanol* (1 : 1) trong 30 min và ly tâm.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg loratadin chuẩn trong 5 ml hỗn hợp *cloroform - methanol* (1 : 1).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên và để khô vết. Triển khai sắc ký đến khi dung môi di chuyển được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng (khoảng 15 cm). 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 tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
B. 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 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 *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 60 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch thử: Lấy một phần môi trường đã hòa tan mẫu thử, 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 loratadin chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương nồng độ loratadin trong dung dịch thử.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch trên ở bước sóng cực đại khoảng 280 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ của loratadin chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, 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).

Dung dịch dikali hydrophosphat 0,01 M, dung dịch dikali hydrophosphat 0,6 M, pha động, dung môi pha loãng, điều kiện sắc ký: Chuẩn bị như mục Định lượng, với thể tích tiêm là 50 µl.
Dung dịch chuẩn gốc: Sử dụng dung dịch chuẩn trong mục Định lượng.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng *dung môi pha loãng* để thu được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 0,8 µg trong 1 ml. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.
Dung dịch thử: Sử dụng dung dịch thử trong mục Định lượng.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký:
Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu và ghi lại sắc ký đồ. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic loratadin không quá 4,0 %.
Tiến hành sắc ký đối với dung dịch thử và ghi lại sắc ký đồ: Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối khoảng 0,79 đối với 4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-dihydro-5*H* benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperidin-carboxylat ethyl và 1,0 đối với loratadin.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Căn cứ vào diện tích các pic tạp thu được từ dung dịch thử, diện tích pic loratadin thu được từ dung dịch đối chiếu và hàm lượng của loratadin chuẩn, tính hàm lượng các tạp chất, so với lượng loratadin ghi trên nhãn.
Giới hạn:
4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperidincarboxylat ethyl: Không được quá 0,2 %;
Từng tạp chất khác: Không được quá 0,1 %;
Tổng các tạp chất trừ 4-(8-cloro-11-fluoro-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl)-1-piperidin-carboxylat ethyl: Không được quá 0,1 %.

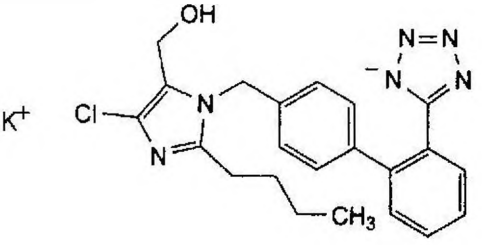
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch dikali hydrophosphat 0,01 M: Hòa tan 1,74 g *dikali hydrophosphat khan (TT)* trong *nước* vừa đủ 1000 ml và trộn đều.
Dung dịch dikali hydrophosphat 0,6 M: Hòa tan 105 g *dikali hydrophosphat khan (TT)* trong *nước* vừa đủ 1000 ml và trộn đều.
Pha động: Dung dịch dikali hydrophosphat 0,01 M - methanol - acetonitril (7 : 6 : 6), điều chỉnh pH hỗn hợp về 7,2 ± 0,1 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)*.
Dung môi pha loãng: Chuyển 400 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,05 M (TT)* và 80 ml *dung dịch dikali hydrophosphat 0,6 M* vào bình định mức 1000 ml và pha loãng bằng hỗn hợp *methanol - acetonitril* (1 : 1) vừa đủ đến vạch, trộn đều.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng loratadin chuẩn trong dung môi pha loãng để thu được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 0,4 mg trong 1 ml.
Dung dịch thử: Cân 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 40 mg loratadin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha loãng và lắc siêu âm 15 min, thêm dung môi pha loãng vừa đủ đến vạch, trộn đều và lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Nhiệt độ cột: Từ 25 °C đến 35 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 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 và ghi lại sắc ký đồ. Phép thử chỉ có giá trị khi thừa số dung lượng, k', không nhỏ hơn 3,5; hệ số đối xứng của pic loratadin không lớn hơn 1,7; và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic loratadin không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Căn cứ vào diện tích pic loratadin thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ của loratadin chuẩn, tính hàm lượng loratadin, $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$, có trong một đơn vị chế phẩm.

Bảo quản
Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống dị ứng (kháng histamin).

Hàm lượng thường dùng
5 mg và 10 mg.

LOSARTAN KALI
Losartanum Kalium



$C_{22}H_{22}ClKN_6O$ P.t.l: 461,0

Losartan kali là kali 5-[4'-[[2-butyl-4-cloro-5-(hydroxymethyl)-1*H*-imidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-yl]tetrazol-1-id, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, đa hình và hút ẩm. Dễ tan trong nước và methanol, khó tan trong acetonitril.

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 losartan kali chuẩn. Nếu phổ thu được ở dạng rắn của chế phẩm và chất chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và losartan kali chuẩn trong *methanol (TT)*, bay hơi dung môi đến khô và ghi phổ mới của các cắn thu được.

B. Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 3 ml *nước*. Dung dịch phải cho phản ứng (A) của kali (Phụ lục 8.1).

Tạp chất liên quan

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

Pha động A: Pha loãng 1,0 ml *acid phosphoric (TT)* thành 1000 ml với *nước*.

Pha động B: Acetonitril (TT_1).

Dung dịch thử: Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 6 mg *triphenylmethanol (TT)* (tạp chất G) trong 100,0 ml *methanol (TT)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *methanol (TT)*. Dùng 1,0 ml dung dịch này để hòa tan 1 lọ losartan chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất J, K, L và M) và siêu âm trong 5 min.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 3,0 mg tạp chất D chuẩn của losartan trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 1,5 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *methanol (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Tốc độ dòng: 1,3 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	75	25
5 - 30	75 → 10	25 → 90
30 - 40	10	90

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo losartan chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để định tính các pic của các tạp chất G, J, K, L và M. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để định tính pic của tạp chất D. Thời gian lưu tương đối so với losartan (thời gian lưu khoảng 14 min): Tạp chất D khoảng 0,9; tạp chất J khoảng 1,4; tạp chất K khoảng 1,5; tạp chất L khoảng 1,6; tạp chất M khoảng 1,75; tạp chất G khoảng 1,8.

Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2): Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,0; trong đó, H_p là chiều cao của đỉnh pic tạp chất M và H_v là chiều cao của đáy hõm tách hai pic tạp chất M và tạp chất G.

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

Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,15 %).

Tạp chất J, K, L và M: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của 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 của 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 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Bỏ qua các pic có diện tích không lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất D: 2-butyl-4-cloro-1*H*-imidazol-5-carbaldehyd,

Tạp chất G: Triphenylmethanol,

Tạp chất J: [2-butyl-4-cloro-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-imidazol-5-yl]methyl acetat,

Tạp chất K: 2-butyl-4-cloro-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-imidazol-5-carbaldehyd,

Tạp chất L: [2-butyl-1-[[2'-[1-[[2-butyl-4-cloro-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-imidazol-5-yl]methyl]-1*H*-tetrazol-5-yl]biphenyl-4-yl]methyl]-4-cloro-1*H*-imidazol-5-yl]methanol,

Tạp chất M: [2-butyl-1-[[2'-[2-[[2-butyl-4-cloro-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-imidazol-5-yl]methyl]-2*H*-tetrazol-5-yl]biphenyl-4-yl]methyl]-4-cloro-1*H*-imidazol-5-yl]methanol.

Kim loại nặng

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

Dung dịch thử: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 20 ml hỗn hợp đồng thể tích của *nước* và *ethanol 96 % (TT)*.

Ống thử: 12 ml dung dịch thử.

Ống mẫu: Lắc đều 1,0 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* với 2,0 ml dung dịch thử và 9 ml *nước*.

Ống trắng: Lắc đều 2,0 ml dung dịch thử và 10 ml *nước*.

Thêm vào mỗi ống 2 ml *dung dịch đệm acetat pH 3,5 (TT)*. Lắc đều. Tủa tạo thành. Pha loãng mỗi dung dịch thành 40 ml với *ethanol 96 %* (TT). Tủa tan hoàn toàn. Lắc đều và thêm 1,2 ml *dung dịch thioacetamid (TT)*. Lắc đều ngay. Lọc các dung dịch này qua màng lọc (kích thước lỗ lọc 0,45 µm). So sánh vết trên màng lọc của các dung dịch. Phép thử chỉ có giá trị khi vết của ống mẫu có màu nâu đen khi so sánh với vết của ống trắng. Vết màu nâu đen của ống thử không được đậm hơn màu của ống mẫu.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Định lượng
Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 75 ml *acid acetic khan (TT)* và siêu âm trong 10 min. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 23,05 mg $C_{22}H_{22}ClKN_6O$.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Đối kháng thụ thể angiotensin II (AT_1), điều trị tăng huyết áp.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN LOSARTAN KALI
Tabellae Kalii Losartanas

Là viên nén chứa losartan kali.
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 losartan kali, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
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 losartan trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A, pha động B, chương trình dung môi, điều kiện sắc ký, dung dịch thử tính phù hợp của hệ thống, dung dịch thử: như mô tả ở phần Định lượng.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động A.
Dung dịch thử độ nhạy: Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu với pha động A vừa đủ 10 ml.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch thử độ nhạy. Trên sắc ký đồ thu được, tỷ số tín hiệu trên nhiễu (S/N) của pic chính trong lần tiêm đầu tiên không được nhỏ hơn 10. Nếu không đạt, tỷ số tín hiệu trên nhiễu (S/N) của pic chính phải lớn hơn 3 với độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 3 lần tiêm lặp lại phải nhỏ hơn 25 %.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử tính phù hợp của hệ thống, hệ số phân giải giữa hai pic tương ứng với 1H-dimer và 2H-dimer trên sắc ký đồ không nhỏ hơn 2,0; hệ số đối xứng của các pic tương ứng với losartan, 1H-dimer và 2H-dimer không lớn hơn 2,0.
Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 3000; hệ số đối xứng của pic losartan không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch đối chiếu và dung dịch thử.
Yêu cầu: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, pic tương ứng với 1H-dimer và 2H-dimer nếu có không được có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Tổng diện tích các pic tạp chất, bao gồm cả pic 1H-dimer và 2H-dimer và các tạp chất chưa xác định không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).
Ghi chú:
1H-dimer: [2-butyl-1-[[2'-[1-[[2-butyl-4-cloro-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-imidazol-5-yl]methyl]-1*H*-tetrazol-5-yl]biphenyl-4-yl]methyl]-4-cloro-1*H*-imidazol-5-yl]methanol (Tạp chất L).
2H-dimer: [2-butyl-1-[[2'-[2-[[2-butyl-4-cloro-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1*H*-imidazol-5-yl]methyl]-2*H*-tetrazol-5-yl]biphenyl-4-yl]methyl]-4-cloro-1*H*-imidazol-5-yl]methanol (Tạp chất M).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy
Môi trường hòa tan: 900 ml *nước* đã được đuổi khí.
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 và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc (nếu cần) với *nước* để thu được dung dịch có nồng độ losartan kali khoảng 0,025 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch losartan kali chuẩn trong *nước* có nồng độ khoảng 0,025 mg/ml.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 256 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng *nước* làm mẫu trắng.
Tính hàm lượng losartan kali, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ trong losartan kali chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng losartan kali, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Hòa tan 1,25 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 1,5 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong vừa đủ 1000 ml *nước*. Dung dịch thu được có pH khoảng 7,0.

Pha động A: Acetonitril - dung dịch đệm (15 : 85)
Pha động B: Acetonitril.
Dung dịch thử tính phù hợp của hệ thống: Hòa tan 12 mg losartan kali chuẩn trong bình định mức 50 ml. Thêm 5 ml *nước* và 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, làm nóng bình ở nhiệt độ 105 °C trong 1 h đến 2 h. Để nguội đến nhiệt độ phòng. Thêm tiếp 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và thêm *nước* vừa đủ thể tích. Điều chỉnh pH của dung dịch thu được đến 6,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* hoặc *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Dung dịch thu được có chứa 1H-dimer và 2H-dimer, dung dịch này có thể hơi đục. Thêm 3 ml *acetonitril (TT)* vào 7 ml dung dịch trên, trộn đều, thu được dung dịch trong, dùng để thử tính phù hợp của hệ thống.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch có nồng độ losartan kali chuẩn khoảng 0,25 mg/ml trong pha động A.
Dung dịch thử gốc: Chuyển 10 viên vào bình định mức 500 ml, thêm 250 ml pha động A, lắc siêu âm khoảng 15 min, thỉnh thoảng lắc tay trong thời gian siêu âm. Tiếp tục lắc siêu âm thêm 10 min. Để nguội đến nhiệt độ phòng, thêm pha động A vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc.
Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thử gốc với pha động A để thu được dung dịch có nồng độ losartan kali khoảng 0,25 mg/ml.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 250 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành chạy sắc ký với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt))	Pha động B (% tt/tt)
0	80	20
10	40	60
11	80	20
15	80	20

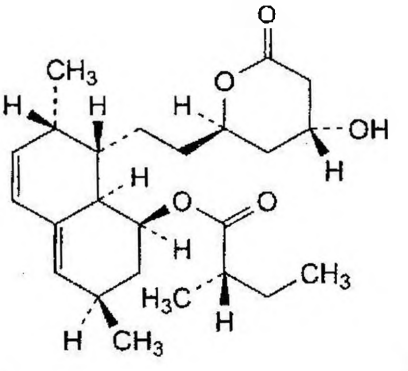
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử tính phù hợp của hệ thống, hệ số phân giải giữa hai pic tương ứng với 1H-dimer và 2H-dimer trên sắc ký đồ không nhỏ hơn 2,0; hệ số đối xứng của các pic tương ứng với losartan, 1H-dimer và 2H-dimer không lớn hơn 2,0.
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 3000; hệ số đối xứng của pic losartan không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng losartan kali, $C_{22}H_{22}ClKN_6O$, trong mỗi viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ trong losartan kali chuẩn.

Bảo quản
Để nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Đối kháng thụ thể angiotensin II (AT_1), điều trị tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng
25 mg, 50 mg, 100mg.

LOVASTATIN
Lovastatinum



$C_{24}H_{36}O_5$ P.t.l: 404,5

Lovastatin là (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl(2*S*)-2-methylbutanoat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{24}H_{36}O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng.
Thực tế không tan trong nước, tan trong aceton, hơi tan trong ethanol khan.

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

Góc quay cực riêng
Từ +325° đến +340°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất E
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril (TT_1) - dung dịch acid phosphoric 1,1 g/l (13 : 7).
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *acetonitril (TT_1)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với *acetonitril (TT_1)*. Pha loãng tiếp 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với *acetonitril (TT_1)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 4 mg lovastatin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A, B, C, D, E và F)

trong *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Nhiệt độ cột 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 200 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic lovastatin.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo lovastatin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất E.
Thời gian lưu tương đối so với pic lovastatin (thời gian lưu khoảng 5 min) của pic 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 (2), độ phân giải giữa pic của lovastatin và pic của tạp chất E ít nhất phải bằng 5,0.
Giới hạn:
Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất E với 1,6.
Diện tích pic của tạp chất E không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Ghi chú:
Tạp chất E: (1*S*,3*S*,4a*R*,7*S*,8*S*,8a*S*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-yl(2*S*)-2-methylbutanoat (4,4a-dihydrolovastatin).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Dung dịch acid phosphoric (TT) 0,1 % (tt/tt).
Pha động B: Acetonitril.
Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg lovastatin chuẩn trong *acetonitril (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 với *acetonitril (TT)*. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với *acetonitril (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 4 mg lovastatin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A, B, C, D, E và F) trong *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 238 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 - 7	40	60
7 - 9	40 → 35	60 → 65
9 - 15	35 → 10	65 → 90
15 - 20	10	90

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo lovastatin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3) để xác định các pic tạp chất A, B, C, D và F.
Thời gian lưu tương đối so với pic lovastatin (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất B khoảng 0,6; tạp chất A khoảng 0,8; tạp chất F khoảng 0,9; tạp chất C khoảng 1,6; tạp chất D khoảng 2,3.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tỷ lệ đỉnh - hõm tối thiểu là 3,0; trong đó Hp là chiều cao của đỉnh pic tạp chất F và Hv là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất F và pic lovastatin.
Giới hạn:
Tạp chất A, B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).
Tạp chất F: Diện tích pic của tạp chất F không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).
Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).
Tổng các tạp chất: Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).
Bỏ qua tất cả các pic có diện tích không lớn hơn 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: (1*S*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-7-methyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl (2*S*)-2-methylbutanoat (mevastatin).
Tạp chất B: (3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-2,6-dimethyl-8-[[(2*S*)-2-methylbutanoyl]oxy]-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic acid (hydroxyacid lovastatin).
Tạp chất C: (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-3,7-dimethyl-8-[2-[(2*R*)-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl (2*S*)-2-methylbutanoate (dehydrolovastatin).
Tạp chất D: (2*R*,4*R*)-2-[2-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-2,6-dimethyl-8-[[(2*S*)-2-methylbutanoyl]oxy]-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl] ethyl]-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-4-yl (3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8S,8a*R*)-2,6-dimethyl-8-[[(2*S*)-2-methylbutanoyl]oxy]-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoat (đồng phân đối quang của lovastatin).
Tạp chất F: (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxo-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl (2*Z*)-2-methylbut-2-enoat.

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 6. Lấy 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; chân không; 60 °C; 3 h).

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

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng phần trăm lovastatin, $C_{24}H_{36}O_5$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic lovastatin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{24}H_{36}O_5$ trong lovastatin chuẩn.

Bảo quản
Trong khí nitrogen, ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C.

Loại thuốc
Ức chế HMG CoA reductase; thuốc chống tăng lipid máu.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN LOVASTATIN
Tabellae Lovastatini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa lovastatin.
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 lovastatin, $C_{24}H_{36}O_5$, 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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: Cyclohexan - cloroform - isopropanol (5 : 2 : 1).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng 10 mg lovastatin vào ống nghiệm, thêm 0,4 ml *nước* và 1,6 ml *acetonitril (TT)*, lắc mạnh, siêu âm 4 min, ly tâm 4 min, lấy lớp dịch trong.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5 mg lovastatin chuẩn trong 1 ml *acetonitril (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký trong bình đã bão hòa dung môi đến khi dung môi di chuyển được 3/4 chiều dài bản mỏng, để khô ngoài không khí, quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước 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 lovastatin 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 đệm pH 7,0.
Dung dịch đệm pH 7,0: Hòa tan 1,56 g *natri dihydrophosphat (TT)*, 20 g *natri laurylsulfat (TT)* trong 900 ml *nước*. Điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, pha loãng với *nước* vừa đủ 1000 ml, khuấy đều.
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.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 44 mg lovastatin chuẩn cho vào bình định mức 500 ml, hòa tan với không quá 20 ml *methanol (TT)*. Pha loãng với môi trường hòa tan vừa đủ 500 ml. Lắc đều. Pha loãng dung dịch thu được với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ lovastatin của dung dịch thử.
Định lượng dược chất hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và điều kiện sắc ký như trong phần Định lượng.
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính lượng lovastatin, $C_{24}H_{36}O_5$, trong mỗi viên đã hòa tan dựa vào vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{36}O_5$ trong lovastatin chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng lovastatin, $C_{24}H_{36}O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với *hỗn hợp dung môi, pha động, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký, cách tiến hành* tương tự phần Định lượng.
Dung dịch thử: Cho một viên vào bình định mức dung tích thích hợp từ 50, 100 ml, ... (tương ứng với với viên có hàm lượng 10 mg, 20 mg,...), thêm một lượng thích hợp hỗn hợp dung môi để hòa tan, lắc siêu âm 10 min, để nguội và pha loãng tới vạch bằng cùng hỗn hợp dung môi, trộn đều và lọc. Pha loãng dịch lọc bằng hỗn hợp dung môi để được dung dịch có nồng độ lovastatin khoảng 40 µg/ml.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm - methanol (5 : 3 : 1). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.
Dung dịch đệm: Hòa tan 3,9 g *natri dihydrophosphat (TT)* trong 900 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid phosphoric (TT)*, pha loãng với *nước* vừa đủ 1000 ml, lắc đều.
Hỗn hợp dung môi: Thêm 3,0 ml *acid acetic băng (TT)* vào 900 ml *nước* đựng trong cốc dung tích 1 lít, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 20 % (TT)*,

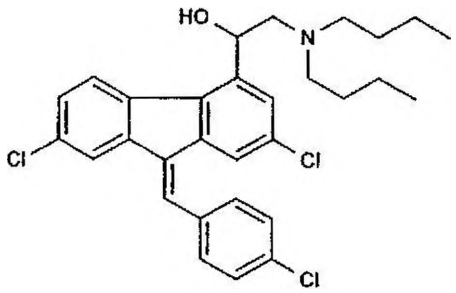
trộn đều. Chuyển vào bình định mức, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml. Trộn 20 thể tích dung dịch thu được với 80 thể tích *acetonitril (TT)*.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan lovastatin chuẩn trong hỗn hợp dung môi để được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 40 µg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng 40 mg lovastatin cho vào bình định mức 200 ml. Thêm 150 ml hỗn hợp hỗn hợp dung môi, lắc, siêu âm trong 20 min, để nguội đến nhiệt độ phòng và để yên 30 min, thêm hỗn hợp dung môi vừa đủ 200 ml, lắc đều. Lấy một phần dung dịch thu được, ly tâm, lấy 5,0 ml dịch trong cho vào bình định mức 25 ml, thêm hỗn hợp dung môi vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 45 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi hiệu lực cột phải lớn hơn 3000 số đĩa lí thuyết, hệ số đối xứng nhỏ hơn 2,0, độ lệch chuẩn tương đối của pic lovastatin không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng lovastatin, $C_{24}H_{36}O_5$, trong chế phẩm dựa vào vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{36}O_5$ trong lovastatin chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, để nơi khô mát hoặc nhiệt độ phòng.

Loại thuốc
Chống tăng lipid máu.

Hàm lượng thường dùng
10 mg, 20 mg, 40 mg.

LUMEFANTRIN
Lumefantrinum



và đồng phân đối quang

$C_{30}H_{32}Cl_3NO$ P.t.l: 528,9

Lumefantrin là (1*RS*)-2-(dibutylamino)-1-{(9Z)-2,7-dicloro-9-[(4-clorophenyl)methyliden]-9*H*-fluoren-4-yl}-ethanol, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{30}H_{32}Cl_3NO$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu vàng. Thực tế không tan trong nước, tan trong diclorometan, khó tan trong methanol.
Chảy ở nhiệt độ từ 128 °C đến 132 °C.

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 lumefantrin chuẩn.
B. Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1). Cân chính xác khoảng 20 mg chế phẩm, hòa tan trong 200 ml *methanol (TT)* bằng cách lắc siêu âm trong vòng 15 min. Để nguội dung dịch tới nhiệt độ phòng, pha loãng dung dịch trên 5 lần bằng *methanol (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 275 nm đến 325 nm cho một hấp thụ cực đại ở bước sóng 302 nm và có độ hấp thụ riêng (A 1 %, 1 cm) nằm trong khoảng từ 314 đến 348.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Ether dầu hỏa (khoảng sôi 40 °C - 60 °C) - ethyl acetat - acid acetic băng (40 : 6 : 10).
Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm trong *ethyl acetat (TT)* có nồng độ 10 mg/ml.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch lumefantrin chuẩn trong *ethyl acetat (TT)* có nồng độ 10 mg/ml.
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 để khô hoàn toàn ngoài không khí hoặc làm khô bằng luồng không khí mát. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.
Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, hình dạng và độ lớn.

Tạp chất liên quan
Có thể chọn phương pháp A hoặc B.
A. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch tạo cặp ion: Hòa tan 5,65 g *natri 1-hexansulfonat (TT)* và 2,75 g *natri dihydrophosphat (TT)* trong khoảng 900 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 2,3 bằng *acid phosphoric (TT)*, pha loãng với *nước* để tạo thành 1000 ml dung dịch, lọc qua màng lọc 0,5 µm.
Pha động A: Dung dịch tạo cặp ion - nước - acetonitril - 1-propanol (20 : 50 : 25 : 5).
Pha động B: Dung dịch tạo cặp ion - nước - acetonitril - 1-propanol (20 : 10 : 65 : 5).
Pha động C: Nước - acetonitril - 1-propanol (10 : 10 : 40).
Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm trong *acetonitril (TT)* có nồng độ 0,3 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng dung dịch thử bằng *acetonitril (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ lumefantrin 0,3 µg/ml.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg lumefantrin chuẩn dùng để kiểm tra tính thích hợp của hệ thống (hỗn hợp có chứa lumefantrin, tạp chất A, B, C của lumefantrin) trong 10 ml *acetonitril (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 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)	Pha động C (% tt/tt)	Ghi chú
0 - 14	25	75	0	Đẳng dòng
14 - 19	25 → 0	75 → 100	0	Gradient tuyến tính
19 - 20	0	100 → 80	0 → 20	Gradient tuyến tính
20 - 26	0	80	20	Đẳng dòng
26 - 27	0	80 → 30	20 → 70	Gradient tuyến tính
27 - 50	0	30	70	Đẳng dòng
50 - 51	0 → 25	30 → 75	70 → 0	Quay lại tỷ lệ ban đầu
51 - 56	25	75		Cân bằng cột

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu tương đối so với lumefantrin (thời gian lưu khoảng 10 min): tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 4,3 và tạp chất C khoảng 4,6. Phép thử chỉ có giá trị khi tỷ số đỉnh-hõm (H_p/H_v) không được nhỏ hơn 2,0, trong đó H_p là chiều cao của pic tạp chất A so với đường nền ngoại suy, H_v là chiều cao của đáy hõm tách hai pic tạp chất A và lumefantrin. Nếu cần có thể điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động A hoặc điều chỉnh chương trình dung môi.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của các pic tạp chất tương ứng với pic tạp chất B hoặc tạp chất C không được lớn hơn ba lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).
Diện tích của bất kỳ tạp chất nào khác với tạp chất B và tạp chất C không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).
Tổng diện tích của tất cả các pic khác với pic chính không được lớn hơn 5 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Bỏ qua các pic tạp chất có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %) và các pic tương ứng với pic thu được trên sắc ký đồ của mẫu trắng.
Ghi chú:
Tạp chất A: (2*RS*)-2-(dibutylamino)-2-{(9*Z*)-2,7-dicloro-9-[(4-clorophenyl)methyliden]-9*H*-fluoren-4-yl}ethanol.
Tạp chất B: 1,4-bis{2,7-dicloro-9-[(4-clorophenyl)methyliden]-9*H*-fluoren-4-yl}-3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexan.
Tạp chất C: 2,3'-bis{2,7-dicloro-9-[(4-clorophenyl)methyliden]-9*H*-fluoren-4-yl}-2.2'-bioxiranyl.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Ether dầu hỏa (khoảng sôi 40 °C - 60 °C) - ethyl acetat - acid acetic băng (40 : 6 : 10).
Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm trong *ethyl acetat (TT)* có nồng độ 10 mg/ml.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng *ethyl acetat (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 3,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100 ml bằng *ethyl acetat (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng *ethyl acetat (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 để khô ngoài không khí hoặc làm khô bằng luồng không khí mát. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ vết phụ nào không được đậm hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %) và không có quá 2 vết như vậy đậm hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm, tiến hành thử theo phương pháp 3.
Dùng 1,0 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, 105 °C, 3 h).

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

Định lượng
Cân chính xác khoảng 0,45 g chế phẩm, hòa tan trong 50 ml *acid acetic băng (TT)* bằng cách khuấy trong vòng 15 min, chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 52,89 mg $C_{30}H_{32}Cl_3NO$.

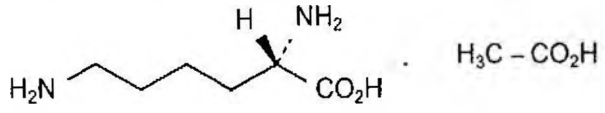
Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Thuốc điều trị sốt rét.

Chế phẩm
Viên nén kết hợp với artemether.

LYSIN ACETAT

Lysini acetas



$C_6H_{14}N_2O_2.C_2H_4O_2$ P.t.l: 206,2

Lysin acetat là acid (2*S*)-2,6-diaminohexanoic acetat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_6H_{14}N_2O_2.C_2H_4O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

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

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, C, 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 lysin acetat chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm và lysin acetat chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong một thể tích *nước* tối thiểu, bay hơi ở 60 °C và ghi phổ của cắn mới thu được.
B. Trong phần Các chất dương tính với ninhydrin, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.
D. Lấy 0,1 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), thêm 2 ml *nước* và 1 ml *dung dịch acid phosphomolybdic 5 % (TT)*. Tủa trắng hơi vàng tạo thành.
E. Chế phẩm cho phản ứng của acetat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong *nước cất* 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).

Góc quay cực riêng

Từ +8,5° đến +10,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Dùng dung dịch S để đo.

Các chất dương tính với ninhydrin

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel.
Dung môi khai triển: Amoniac - 2-propanol (30 : 70).
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 lysin acetat 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 lysin acetat chuẩn và 10 mg arginin 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. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Triển khai bản mỏng đến khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng. Sấy bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C đến khi amoniac bay hơi hết. Phun *dung dịch ninhydrin 0,2 % (TT)* và sấy bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 15 min. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào ngoài vết chính không được có màu đậm hơn vết chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho hai vết tách nhau hoàn toàn.

Clorid

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.5).
Pha loãng 2,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* để thử.

Sulfat

Không được quá 0,03 % (Phụ lục 9.4.14).
Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước cất* để thử.

Amoni

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.1).
Lấy 50 mg chế phẩm tiến hành 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 30 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Hòa tan 0,33 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* trong một bình gạn. Chiết 3 lần, mỗi lần với 10 ml *methyl isobutyl keton (TT_1)* và lắc trong 3 min. Tập trung dịch chiết hữu cơ, thêm 10 ml *nước*, 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).
Lấy 12 ml dung dịch S tiến hành 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; 60 °C; 3 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 80,0 mg chế phẩm trong 3 ml *acid formic khan (TT)*. Thêm 50 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm kết

thúc bằng phương pháp chuẩn độ điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành một mẫu trắng.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 10,31 mg $C_8H_{18}N_2O_4$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Acid amin.

Chế phẩm
Viên nén, nang, thuốc tiêm.

CÁC MACROGOL
Macrogola

Hỗn hợp các polymer có công thức chung $H-(OCH_2-CH_2)_n-OH$ trong đó n là số lượng trung bình các nhóm oxyethylen. Các macrogol được phân loại theo phân tử lượng trung bình. Trong chế phẩm có thể có chứa chất bảo quản.

Tính chất

Loại	Hình thức	Độ tan
300 400 600	Chất lỏng hút ẩm, trong suốt, nhớt, không màu hoặc gần như không màu.	Trộn lẫn với nước, rất dễ tan trong aceton, ethanol 96 %, methylen clorid, thực tế không tan trong dầu béo, dầu khoáng.
1000	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, hút ẩm, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, ethanol 96 % thực tế không tan trong dầu béo, dầu khoáng.
1500	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, methylen clorid, thực tế không tan trong dầu béo, dầu khoáng.
3000 3350	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, methylen clorid, hơi tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong dầu béo, dầu khoáng.
4000 6000 8000	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, methylen clorid, thực tế không tan trong ethanol 96 %, dầu béo, dầu khoáng.
20 000 35 000	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, tan trong methylen clorid, thực tế không tan trong ethanol 96 %, dầu béo, dầu khoáng.

Định tính
A. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Độ nhớt (Phụ lục 6.3).
B. Thêm 0,5 ml *acid sulfuric (TT)* vào ống nghiệm có chứa 1 g chế phẩm. Đậy ống nghiệm bằng nút có gắn ống dẫn khí, đun nóng cho đến khi có khói trắng tạo thành. Dẫn khói vào 1 ml *dung dịch thủy ngân clorid (TT)*. Xuất hiện tủa kết tinh màu trắng.
C. Thêm 0,1 g *kali thiocyanat (TT)* và 0,1 g *cobalt nitrat (TT)* vào 0,1 g chế phẩm, dùng đũa thủy tinh trộn đều. Thêm 5 ml *methylen clorid (TT)* và lắc. Pha lỏng trở nên màu xanh.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 12,5 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50 ml bằng *nước*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm
Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 50 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và thêm 0,15 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*, dung dịch có màu vàng hay xanh lá. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* được dùng để làm chuyển màu chỉ thị sang xanh dương không quá 0,1 ml.

Độ nhớt (Phụ lục 6.3)
Độ nhớt được tính dựa trên tỷ trọng theo bảng dưới đây:

Loại macrogol	Độ nhớt động học ($mm^2 \cdot s^{-1}$)	Độ nhớt động lực học (mPa·s)	Tỷ trọng* (g/ml)
300	71 - 94	80 - 105	1,120
400	94 - 116	105 - 130	1,120
600	13,9 - 18,5	15 - 20	1,080
1000	20,4 - 27,7	22 - 30	1,080
1500	31 - 46	34 - 50	1,080
3000	69 - 93	75 - 100	1,080
3350	76 - 110	83 - 120	1,080
4000	102 - 158	110 - 170	1,080
6000	185 - 250	200 - 270	1,080
8000	240 - 472	260 - 510	1,080
20 000	2500 - 3200	2700 - 3500	1,080
35 000	10 000 - 13 000	11 000 - 14 000	1,080

** Tỷ trọng của các macrogol 300 và 400 xác định trực tiếp trên chế phẩm. Với các macrogol khác: Tỷ trọng của dung dịch chế phẩm 50 % (kl/kl).*
Với các macrogol có khối lượng phân tử trung bình lớn hơn 400 xác định độ nhớt trên dung dịch chế phẩm 50 % (kl/kl).

thúc bằng phương pháp chuẩn độ điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành một mẫu trắng.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 10,31 mg $C_8H_{18}N_2O_4$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Acid amin.

Chế phẩm
Viên nén, nang, thuốc tiêm.

CÁC MACROGOL
Macrogola

Hỗn hợp các polymer có công thức chung $H-(OCH_2-CH_2)_n-OH$ trong đó n là số lượng trung bình các nhóm oxyethylen. Các macrogol được phân loại theo phân tử lượng trung bình. Trong chế phẩm có thể có chứa chất bảo quản.

Tính chất

Loại	Hình thức	Độ tan
300 400 600	Chất lỏng hút ẩm, trong suốt, nhớt, không màu hoặc gần như không màu.	Trộn lẫn với nước, rất dễ tan trong aceton, ethanol 96 %, methylen clorid, thực tế không tan trong dầu béo, dầu khoáng.
1000	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, hút ẩm, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong methylen clorid, ethanol 96 % thực tế không tan trong dầu béo, dầu khoáng.
1500	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, methylen clorid, thực tế không tan trong dầu béo, dầu khoáng.
3000 3350	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, methylen clorid, hơi tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong dầu béo, dầu khoáng.
4000 6000 8000	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, methylen clorid, thực tế không tan trong ethanol 96 %, dầu béo, dầu khoáng.
20 000 35 000	Chất rắn dạng sáp hoặc giống như parafin, trắng hay gần như trắng.	Rất dễ tan trong nước, tan trong methylen clorid, thực tế không tan trong ethanol 96 %, dầu béo, dầu khoáng.

Định tính
A. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Độ nhớt (Phụ lục 6.3).
B. Thêm 0,5 ml *acid sulfuric (TT)* vào ống nghiệm có chứa 1 g chế phẩm. Đậy ống nghiệm bằng nút có gắn ống dẫn khí, đun nóng cho đến khi có khói trắng tạo thành. Dẫn khói vào 1 ml *dung dịch thủy ngân clorid (TT)*. Xuất hiện tủa kết tinh màu trắng.
C. Thêm 0,1 g *kali thiocyanat (TT)* và 0,1 g *cobalt nitrat (TT)* vào 0,1 g chế phẩm, dùng đũa thủy tinh trộn đều. Thêm 5 ml *methylen clorid (TT)* và lắc. Pha lỏng trở nên màu xanh.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 12,5 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50 ml bằng *nước*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm
Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 50 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và thêm 0,15 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*, dung dịch có màu vàng hay xanh lá. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* được dùng để làm chuyển màu chỉ thị sang xanh dương không quá 0,1 ml.

Độ nhớt (Phụ lục 6.3)
Độ nhớt được tính dựa trên tỷ trọng theo bảng dưới đây:

Loại macrogol	Độ nhớt động học ($mm^2 \cdot s^{-1}$)	Độ nhớt động lực học (mPa·s)	Tỷ trọng* (g/ml)
300	71 - 94	80 - 105	1,120
400	94 - 116	105 - 130	1,120
600	13,9 - 18,5	15 - 20	1,080
1000	20.4 - 27,7	22 - 30	1,080
1500	31 - 46	34 - 50	1,080
3000	69 - 93	75 - 100	1,080
3350	76 - 110	83 - 120	1,080
4000	102 - 158	110 - 170	1,080
6000	185 - 250	200 - 270	1,080
8000	240 - 472	260 - 510	1,080
20 000	2500 - 3200	2700 - 3500	1,080
35 000	10 000 - 13 000	11 000 - 14 000	1,080

** Tỷ trọng của các macrogol 300 và 400 xác định trực tiếp trên chế phẩm. Với các macrogol khác: Tỷ trọng của dung dịch chế phẩm 50 % (kl/kl).*

Với các macrogol có khối lượng phân tử trung bình lớn hơn 400 xác định độ nhớt trên dung dịch chế phẩm 50 % (kl/kl).

Nhiệt độ đông đặc (Phụ lục 6.6)

Loại macrogol	Nhiệt độ đông đặc (°C)
600	15 - 25
1000	35 - 40
1500	42 - 48
3000	50 - 56
3350	53 - 57
4000	53 - 59
6000	55 - 61
8000	55 - 62
20 000	Tối thiểu 57
35 000	Tối thiểu 57

Chỉ số hydroxyl

Cho m (g) chế phẩm (ghi ở bảng dưới) vào bình nón khô có gắn ống sinh hàn hồi lưu. Thêm 25,0 ml *dung dịch anhydrid phtalic (TT)*, lắc nhẹ để hòa tan, sau đó đun hồi lưu trong 60 min. Để nguội. Rửa sinh hàn bằng 25 ml *pyridin (TT)* và 25 ml *nước cất*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (CĐ)*, chỉ thị là 1,5 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* đến khi xuất hiện màu hồng (n_1 ml). Tiến hành song song mẫu trắng (n_2 ml). Chỉ số hydroxyl của chế phẩm được tính bằng công thức:

$$56,1 \times (n_2 - n_1) / m$$

Loại macrogol	Chỉ số hydroxyl	m (g)
300	340 - 394	1,5
400	264 - 300	1,9
600	178 - 197	3,5
1000	107 - 118	5,0
1500	70 - 80	7,0
3000	34 - 42	12.0
3350	30 - 38	12,0
4000	25 - 32	14,0
6000	16 - 22	18,0
8000	12 - 16	24,0
20 000	-	-
35 000	-	-

Với các macrogol có khối lượng phân tử trên 1000, nếu lượng nước nhiều hơn 0,5 % thì phải sấy chế phẩm ở 100 °C đến 105 °C trong 2 h và xác định chỉ số hydroxyl trên chế phẩm đã làm khô.

Chất khử

Hòa tan 1 g chế phẩm trong 1 ml *dung dịch resorcinol 1 %*, làm ấm nhẹ nếu cần. Thêm 2 ml *acid hydrocloric (TT)*. Sau 5 min, dung dịch không được đậm màu hơn màu mẫu $Đ_3$ (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Formaldehyd

Không được quá 30 phần triệu.

Dung dịch thử: Thêm 0,25 ml *dung dịch muối natri của acid cromotropic (TT)* vào 1,00 g chế phẩm. Làm lạnh trong nước đá và thêm 5 ml *acid sulfuric (TT)*. Để yên 15 min, thêm *nước* từ từ vừa đủ 10 ml.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,860 g *dung dịch formaldehyd (TT)* thành 100 ml bằng *nước*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng *nước*. Trong bình định mức 10 ml, trộn 1.00 ml dung dịch này với 0,25 ml *dung dịch muối natri của acid cromotropic (TT)*, làm lạnh trong nước đá và thêm 5 ml *acid sulfuric (TT)*. Để yên 15 min và thêm *nước* từ từ vừa đủ 10 ml.

Mẫu trắng: Trong bình định mức 10 ml trộn 1 ml *nước* với 0,25 ml *dung dịch muối natri của acid cromotropic (TT)* làm lạnh trong nước đá và thêm 5,0 ml *acid sulfuric (TT)*. Thêm *nước* từ từ vừa đủ 10 ml.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử ở bước sóng 567 nm. Độ hấp thụ này không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

Việc dùng các macrogol có lượng formaldehyd cao có thể gây ra tác dụng phụ nên nhà quản lý có thể qui định không vượt quá 15 phần triệu.

Ethylen glycol và diethylen glycol

Chỉ tiến hành với các macrogol có khối lượng phân tử dưới 1000.

Không được quá 0,4 %, tính trên tổng lượng ethylen glycol và diethylen glycol.

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 5,00 g chế phẩm trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,10 g *ethylen glycol (TT)* và 0,50 g *diethylen glycol (TT)* trong *aceton (TT)*, pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lấy 1,0 ml dung dịch pha loãng thành 10,0 ml bằng *aceton (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh (1,8 m × 2 mm) được nhồi *diatomit được silan hóa dùng cho sắc ký khí* và được tẩm 5 % (kl/kl) *macrogol 20 000 (TT)*.

Khí mang: Nitrogen dùng cho sắc ký.

Tốc độ dòng: 30 ml/min.

Nhiệt độ: Cột: Cân bằng cột, nếu cần, ở 200 °C trong 15 h; điều chỉnh nhiệt độ ban đầu của cột để thời gian lưu của diethylen glycol là 14 min đến 16 min; sau đó tăng nhiệt độ cột lên khoảng 30 °C với tốc độ 2 °C/min nhưng không vượt quá 170 °C. Buồng tiêm và detector: 250 °C.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 2 µl

Tiến hành 5 lần tiêm mẫu để kiểm tra độ lặp lại.

Ethylen oxyd và dioxan

Không được quá 1 phần triệu ethylen oxyd và không được quá 10 phần triệu dioxan (Phụ lục 10.15).

Kim loại nặng

Không được quá 20 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 và tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Không được quá 2,0 % với các macrogol có khối lượng phân tử không lớn hơn 1000 và không được quá 1,0 % với các macrogol có khối lượng phân tử lớn hơn 1000.
Dùng 2,00 g chế phẩm (Phụ lục 10.3).

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

Bảo quản
Trong bình kín, tránh ánh sáng.

Nhãn
Ghi rõ loại macrogol, nồng độ chất bảo quản, lượng formaldehyd.

Loại thuốc
Tá dược.

MAGNESI CARBONAT NẶNG
Magnesii subcarbonas ponderosus

Magnesi carbonat nặng là magnesi carbonat hydrat base, phải chứa từ 40,0 % đến 45,0 % MgO.

Tính chất
Bột trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong acid loãng đồng thời sủi bọt mạnh.

Định tính
A. Chế phẩm có khối lượng riêng thô (Phụ lục 6.13) không nhỏ hơn 0,25 g/ml.
B. Chế phẩm phải cho phản ứng của carbonat (Phụ lục 8.1).
C. Hòa tan khoảng 15 mg chế phẩm trong 2 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Dung dịch thu được phải cho phản ứng của ion magnesi (Phụ lục 8.1).

Màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*, khi hết sủi bọt đun sôi 2 min, để nguội và pha loãng thành 100 ml bằng *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*. Lọc qua phễu sứ có lỗ xốp thích hợp đã nung đến khối lượng không đổi ở 600 °C và xác định bì trước để được dung dịch trong. Cắn để thử chất không tan trong acid acetic.
Dung dịch S không được có màu đậm hơn màu mẫu N_4 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Chất tan trong nước
Không được quá 1,0 %.
Trộn 2,00 g chế phẩm với 100 ml *nước*, đun sôi 5 min, lọc khi còn nóng qua phễu thủy tinh xốp (số độ xốp 40) để nguội, pha loãng dịch lọc với *nước* thành 100 ml. Bốc hơi 50 ml dịch lọc đến khô, cắn thu được sấy ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Lượng cắn còn lại không được quá 10 mg.

Chất không tan trong acid acetic
Không được quá 0,05 %.
Cắn thu được trong quá trình chuẩn bị dung dịch S, sau khi rửa, sấy và nung ở 600 °C đến khối lượng không đổi không được quá 2,5 mg.

Clorid
Không được quá 0,07 % (Phụ lục 9.4.5).
Pha loãng 1,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Sulfat
Không được quá 0,6 % (Phụ lục 9.4.14).
Pha loãng 0,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Arsen
Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).
Lấy 10 ml dung dịch S rồi tiến hành thử theo phương pháp A.

Calci
Không được quá 0,75% (Phụ lục 9.4.3).
Pha loãng 2,6 ml dung dịch S thành 150 ml bằng *nước*. Lấy 15 ml dung dịch thu được để thử.

Sắt
Không được quá 400 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 3 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*, pha loãng thành 10 ml bằng *nước*. Pha loãng 2,5 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *nước* để tiến hành thử.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Thêm 15 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)* vào 20 ml dung dịch S và lắc với 25 ml *methyl isobutyl keton (TT)* trong 2 min. Để tách lớp, lấy lớp nước bốc hơi đến khô trên cách thủy. Hòa tan cắn trong 1 ml *dung dịch acid acetic 5 M (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 20 ml. Lấy 12 ml dung dịch thu được để thử theo phương pháp 1.
Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Định lượng
Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 20 ml *nước* và 2 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* theo Phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).
1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 4,030 mg MgO.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Kháng acid, nhuận tràng.

MAGNESI CARBONAT NHẸ
Magnesii subcarbonas levis

Magnesi carbonat nhẹ là magnesi carbonat hydrat base phải chứa từ 40,0 % đến 45,0 % MgO.

Tính chất
Bột trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong acid loãng đồng thời sủi bọt mạnh.

Định tính
A. Chế phẩm có khối lượng riêng thô (Phụ lục 6.13) không lớn hơn 0,15 g/ml.
B. Chế phẩm phải cho phản ứng của carbonat (Phụ lục 8.1).
C. Hòa tan khoảng 15 mg chế phẩm trong 2 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Dung dịch thu được phải cho phản ứng của ion magnesi (Phụ lục 8.1).

Màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*, khi hết sủi bọt đun sôi 2 min, để nguội và pha loãng thành 100 ml bằng *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*. Lọc qua phễu sứ có lỗ xốp thích hợp đã nung đến khối lượng không đổi ở 600 °C và xác định bì trước để được dung dịch trong. Cắn để thử chất không tan trong acid acetic.
Dung dịch S không được có màu đậm hơn màu mẫu N_4 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Chất tan trong nước
Không được quá 1,0 %.
Trộn 2,00 g chế phẩm với 100 ml *nước*, đun sôi 5 min, lọc khi còn nóng qua phễu thủy tinh xốp (số độ xốp 40) để nguội, pha loãng dịch lọc với *nước* thành 100 ml. Bốc hơi 50 ml dịch lọc đến khô, cắn thu được sấy ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Lượng cắn còn lại không được quá 10 mg.

Chất không tan trong acid acetic
Không được quá 0,05 %.
Cắn thu được trong quá trình chuẩn bị dung dịch S, sau khi rửa, sấy và nung ở 600 °C đến khối lượng không đổi không được quá 2,5 mg.

Clorid
Không được quá 0,07 % (Phụ lục 9.4.5).
Pha loãng 1,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Arsen
Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).
Lấy 10 ml dung dịch S rồi tiến hành thử theo phương pháp A.

Calci
Không được quá 0,75% (Phụ lục 9.4.3).
Pha loãng 2,6 ml dung dịch S thành 150 ml bằng *nước*. Lấy 15 ml dung dịch thu được để thử.

Sắt
Không được quá 400 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 3 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*, pha loãng thành 10 ml bằng *nước*. Pha loãng 2,5 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *nước* để thử.

Sulfat
Không được quá 0,3 % (Phụ lục 9.4.14).
Pha loãng 1,0 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).
Thêm 15 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)* vào 20 ml dung dịch S và lắc với 25 ml *methyl isobutyl keton (TT)* trong 2 min. Để tách lớp, lấy lớp nước bốc hơi đến khô trên cách thủy. Hòa tan cắn trong 1 ml *dung dịch acid acetic 5 M (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 20 ml. Lấy 12 ml dung dịch thu được để thử theo phương pháp 1.
Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Định lượng
Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 20 ml *nước* và 2 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* theo Phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).
1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 4,030 mg MgO.

Bảo quản
Trong chai lọ nút kín.

Loại thuốc
Kháng acid, nhuận tràng.

MAGNESI CLORID
Magnesii chloridum
Magnesi clorid hexahydrat

$MgCl_2.6H_2O$ P.t.l: 203,3

Magnesi clorid hexahydrat phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $MgCl_2.6H_2O$.

Tính chất
Tinh thể không màu, dễ hút ẩm. Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử Nước.
B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion clorid và cho phản ứng của ion magnesi (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong *nước không*

có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm
Thêm 0,05 ml *dung dịch đỏ phenol (TT)* vào 5 ml dung dịch S. Không quá 0,3 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (CĐ)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (CĐ)* được dùng để làm thay đổi màu của chỉ thị.

Bromid
Không được quá 0,05 %.
Pha loãng 2,0 ml dung dịch S thành 10,0 ml bằng *nước*. Thêm 4,0 ml *nước*, 2,0 ml *dung dịch đỏ phenol (TT)* và 1,0 ml *dung dịch cloramin T 0,02 % (TT)* vào 1,0 ml dung dịch trên, trộn đều ngay. Sau đúng 2 min, thêm 0,30 ml *dung dịch natri thiosulfat 0,1 M*, trộn đều và pha loãng thành 10,0 ml bằng *nước*. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch trên được đo ở bước sóng 590 nm, dùng *nước* làm mẫu trắng, không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu, được chuẩn bị trong cùng thời gian và cùng một phương pháp, dùng 5,0 ml dung dịch kali bromid 0,0003 %.

Sulfat
Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.14).
Lấy 15 ml dung dịch S và tiến hành thử.

Arsen
Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).
Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp A.

Calci
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.3).
Pha loãng 1,0 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

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 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Sắt
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Lấy 10 ml dung dịch S và tiến hành thử.

Nhôm
Nếu chế phẩm được dự định dùng để sản xuất dung dịch thẩm tách màng bụng, dung dịch thẩm tách máu hoặc dung dịch lọc máu thì phải đáp ứng yêu cầu thử giới hạn nhôm.
Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.9).
Dung dịch thử: Hòa tan 4 g chế phẩm trong 100 ml *nước* và thêm 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Hỗn hợp gồm 2,0 ml *dung dịch nhôm mẫu 2 phần triệu Al (TT)*, 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT)* và 98 ml *nước*.
Dung dịch mẫu trắng: Hỗn hợp gồm 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT)* và 100 ml *nước*.

Kali
Nếu chế phẩm được dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm thì phải đáp ứng yêu cầu thử giới hạn kali.
Không được quá 0,05 %.
Phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử (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 bằng cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan trong *nước* 1,144 g *kali clorid (TT)* đã được sấy khô trước ở 100 °C đến 105 °C trong 3 h và pha loãng thành 1000,0 ml bằng cùng dung môi (600 µg K/ml).
Pha loãng theo yêu cầu.
Đo cường độ phát xạ của các dung dịch ở bước sóng 766,5 nm.

Nước
Từ 51,0 % đến 55,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 50,0 mg chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 50 ml *nước*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* theo Phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).
1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 20,33 mg $MgCl_2.6H_2O$.

Bảo quản
Trong lọ kín.

Nhãn
Trên nhãn phải ghi rõ mục đích sử dụng của chế phẩm dùng trong sản xuất dung dịch thẩm tách màng bụng, dung dịch thẩm tách máu, dung dịch lọc máu hoặc dùng trong sản xuất thuốc tiêm.

Loại thuốc
Dùng để điều trị tình trạng thiếu chất điện giải và trong các dung dịch thẩm tách.

MAGNESI HYDROXYD
Magnesii hydroxydum

$Mg(OH)_2$ P.t.l: 58,32

Magnesi hydroxyd phải chứa từ 95,0 % đến 100,5 % $Mg(OH)_2$.

Tính chất
Bột vô định hình, mịn và trắng.
Thực tế không tan trong nước, tan trong các acid loãng.

Định tính
A. Hòa tan khoảng 15 mg chế phẩm trong 2 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và trung hòa dung dịch bằng *dung*

dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Dung dịch này phải cho phản ứng của ion magnesi (Phụ lục 8.1).
B. Chế phẩm phải đạt yêu cầu của phép thử Mất khối lượng do nung.

Màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 50 ml *acid acetic (TT)* và 50 ml *nước*, chỉ được sủi bọt nhẹ. Đun sôi 2 min, để nguội và pha loãng thành 100 ml bằng *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*. Lọc (nếu cần) qua phễu lọc sứ hay silica có đường kính lỗ lọc thích hợp đã được nung và xác định bì trước, để được dung dịch trong.
Dung dịch S không được có màu đậm hơn màu mẫu N_3 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Chất tan trong nước
Không được quá 2,0 %.
Trộn 2,00 g chế phẩm với 100 ml *nước* và đun sôi 5 min. Lọc nóng qua phễu thủy tinh xốp (số độ xốp là 40), để nguội và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*. Bốc hơi 50 ml dung dịch này đến khô và sấy ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Lượng cắn không được quá 20 mg.

Chất không tan trong acid acetic
Không được quá 0,1 %.
Lượng cắn còn lại trong quá trình chuẩn bị dung dịch S đã được rửa, sấy khô và nung ở 600 °C đến khối lượng không đổi không được quá 5 mg.

Clorid
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.5).
Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Sulfat
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.4.14)
Pha loãng 0,6 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Arsen
Không được quá 4 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).
Lấy 5 ml dung dịch S để thử theo phương pháp A.

Calci
Không được quá 1,5 % (Phụ lục 9.4.3).
Pha loãng 1,3 ml dung dịch S thành 150 ml bằng *nước*. Lấy 15 ml dung dịch thu được để thử.

Kim loại nặng
Không được quá 30 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 20 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)* và lắc với 25 ml *methyl isobutyl keton (TT)* 2 min. Để tách lớp, lấy lớp nước và bốc hơi đến khô. Hòa tan cắn trong 30 ml *nước*.
Lấy 12 ml dung dịch thu được thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Sắt
Không được quá 0,07 % (Phụ lục 9.4.13).
Hòa tan 0,15 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và pha loãng thành 10 ml bằng *nước*. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *nước* để thử.

Mất khối lượng do nung
Từ 29,0 % đến 32,5 %.
Nung 0,5 g chế phẩm bằng cách nâng nhiệt độ lên từ từ đến 900 °C và nung đến khối lượng không đổi.

Định lượng
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 20 ml *nước* và 2 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* theo Phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).
1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 5,832 mg $Mg(OH)_2$.

Bảo quản
Trong lọ kín.

Loại thuốc
Kháng acid; nhuận tràng.

Chế phẩm
Viên nén, hỗn dịch.

VIÊN NÉN MAGNESI - NHÔM HYDROXYD
Tabellae Aluminii hydroxydi - Magnesii hydroxydi

Là viên nén chứa nhôm hydroxyd và magnesi hydroxyd. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20). Là viên nhai hoặc ngậm nên không phải thử độ tan rã.

Hàm lượng của nhôm hydroxyd, $Al(OH)_3$, và **magnesi hydroxyd,** $Mg(OH)_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.
Nếu dùng nhôm hydroxyd gel khô thì 1 mg gel khô tương ứng với 0,765 mg $Al(OH)_3$.

Định tính
A. Cân 0,7 g bột viên đã nghiền mịn, thêm 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 3 M (TT)* và 5 giọt *dung dịch đỏ methyl (TT)*, đun nóng đến sôi, thêm *dung dịch amoniac 6 M (TT)* đến khi có màu vàng đậm. Tiếp tục đun sôi trong 2 min, lọc, dịch lọc phải có phản ứng của ion magnesi (Phụ lục 8.1).
B. Rửa tủa thu được trong phần Định tính A với *dung dịch amoni clorid 2 %* nóng, hòa tan tủa trong *acid hydrocloric (TT)*, dung dịch phải có phản ứng của ion nhôm (Phụ lục 8.1).

Khả năng trung hòa (Độ hấp thụ acid)
Chú ý: Đảm bảo nhiệt độ bình thử ở 37 ± 3 °C trong suốt quá trình thử.

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng một viên và chuyển vào bình nón dung tích 250 ml. Nếu cần có thể làm ẩm toàn bộ lượng mẫu định lượng bằng 5 ml *ethanol 96% (TT)* (đã được chỉnh đến pH 3,5). Thêm 70 ml *nước* và khuấy bằng máy khuấy từ trong 1 min. Hút chính xác 30,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 N (CĐ)* vào bình nón [nếu khả năng trung hòa acid của mẫu vượt quá 25 mEq thì phải dùng 60,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 N (CĐ)*]. Tiếp tục khuấy bằng máy khuấy từ thêm đúng 15 min nữa. Ngay lập tức, chuẩn độ acid hydrocloric thừa bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ)* đến pH 3,5 (bền vững trong 10 s đến 15 s), thời gian chuẩn độ không vượt quá 5 min.

Song song tiến hành một mẫu trắng. Hiệu số thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,5 N dùng trong mẫu trắng và dùng trong mẫu thử biểu thị lượng acid hydrocloric hấp thụ.

Lượng acid hydrocloric hấp thụ tính cho 1 viên theo khối lượng trung bình viên không được ít hơn số mEq tính bằng công thức:

$$0,55(0,0385\ A) + 0,8(0,0343\ M)$$

Trong đó:

0,0385 và 0,0343 theo thứ tự là khả năng trung hòa acid lý thuyết tính bằng mEq của $Al(OH)_3$ và $Mg(OH)_2$;

A và M lần lượt là số miligam $Al(OH)_3$ và $Mg(OH)_2$ có trong 1 viên, được tính dựa theo hàm lượng ghi trên nhãn.

1 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 N (CĐ)* tương đương 1 mEq acid hấp thụ.

Định lượng

Cân chính xác một lượng bột ở phần thử khả năng trung hòa acid tương ứng với 1200 mg nhôm hydroxyd cho vào cốc có mỏ 150 ml, thêm 20 ml *nước*, khuấy đều, thêm từ từ 30 ml *acid hydrocloric 3 M (TT)*. Đun nóng nhẹ (nếu cần) cho dễ tan. Để nguội, lọc vào bình định mức 200 ml, rửa phễu lọc bằng *nước*, gộp dịch rửa vào bình và thêm *nước* đến định mức. Trộn đều, được dung dịch A để tiến hành định lượng.

Nhôm hydroxyd: Lấy 10,0 ml dung dịch A, cho vào bình nón dung tích 250 ml rồi thêm theo thứ tự như sau: 20 ml *nước*, 25,0 ml *dung dịch Trilon B 0,05 M (CĐ)* (cho từng giọt, vừa cho vừa lắc kỹ), 20 ml *dung dịch đệm acid acetic - amoni acetat (TT)*. Đun nóng đến nhiệt độ gần sôi trong 5 min. Để nguội. Thêm 50 ml *ethanol (TT)*, 2 ml *dung dịch dithizon (TT)*. Trộn đều. Chuẩn độ lượng Trilon B thừa bằng *dung dịch kẽm sulfat 0,05 M (CĐ)* đến khi màu chuyển từ lục tím sang hồng. Song song tiến hành một mẫu trắng, thay 10 ml dung dịch A bằng 10 ml *nước*.

1 ml *dung dịch Trilon B 0,05 M (CĐ)* (dinatri edetat 0,05 M) tương đương với 3,9 mg $Al(OH)_3$.

Magnesi hydroxyd: Lấy 5,0 ml dung dịch A, cho vào bình nón dung tích 300 ml. Thêm 100 ml *nước cất (TT)*, 20 ml *triethanolamin (TT)*. Lắc đều. Thêm 10 ml *đệm amoniac-amoni clorid (TT)* và 3 giọt *dung dịch đen eriocrom T (TT)* [hòa tan 200 mg *đen eriocrom T (TT)* trong hỗn hợp 15 ml *triethanolamin (TT)* và 5 ml *ethanol (TT)*]. Làm lạnh đến 3 °C đến 4 °C. Lấy ra và chuẩn độ bằng *dung dịch Trilon B 0,05 M (CĐ)* đến khi có màu xanh lam. Song song tiến hành một mẫu trắng, thay 5 ml dung dịch A bằng 5 ml *nước*.

1 ml *dung dịch Trilon B 0,05 M (CĐ)* tương đương với 2,916 mg $Mg(OH)_2$.

Bảo quản

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

Loại thuốc

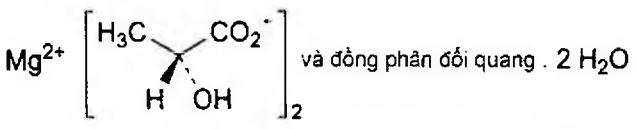
Phối hợp trong điều trị loét dạ dày - tá tràng.

Hàm lượng thường dùng

400 mg nhôm hydroxyd và 400 mg magnesi hydroxyd.

MAGNESI LACTAT DIHYDRAT

Magnesii lactas dihydricus



$C_6H_{10}MgO_6.2H_2O$ P.t.l: 238,5

Magnesi lactat dihydrat là magnesi bis(2-hydroxypropanoat) hay hỗn hợp magnesi (2*R*)-, (2*S*)- và (2*RS*)-2-hydroxypropanoat dihydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_6H_{10}MgO_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc dạng hạt, màu trắng hay gần như trắng. Khó tan trong nước, tan trong nước sôi, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Định tính

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

B. Chế phẩm phải cho phản ứng của ion magnesi (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hoà tan 5,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* bằng cách đun nóng, làm nguội và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu đối chiếu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Dung dịch S có pH từ 6,5 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Clorid

Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Lấy 5 ml dung dịch S pha loãng với *nước* thành 15 ml để thử.

Sulfat

Không được quá 400 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).

Lấy 7,5 ml dung dịch S pha loãng với *nước cất (TT)* thành 15 ml để thử.

Sắt
Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Lấy 4 ml dung dịch S pha loãng với *nước* thành 10 ml để thử.

Kim loại nặng
Không được quá 20 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.

Mất khối lượng do làm khô
Từ 14,0 % đến 17,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 125 °C).

Định lượng
Hòa tan 0,180 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 300 ml với cùng dung môi. Tiến hành chuẩn độ bằng *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* theo phương pháp chuẩn độ complexon cho magnesi (Phụ lục 10.5).
1 ml dung *dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 20,25 mg $C_6H_{10}MgO_6$.

Bảo quản
Trong chai lọ nút kín.

Loại thuốc
Cung cấp khoáng chất, bổ sung magnesi khi thiếu hụt.

VIÊN NÉN MAGNESI - B6
Tabellae Magnesii - Pyridoxini hydrochloridi

Là viên nén bao chứa magnesi lactat dihydrat và pyridoxin hydroclorid.
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 magnesi lactat dihydrat, $C_6H_{10}MgO_6.2H_2O$, từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng pyridoxin hydroclorid, $C_8H_{11}NO_3.HCl$, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lấy một lượng bột viên tương đương khoảng 40 mg magnesi, thêm 5 ml *nước*, đun nóng và khuấy để hòa tan. Để nguội, lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng của ion magnesi (Phụ lục 8.1).
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Isopropanol - nước - amoniac đậm đặc (85 : 20 : 1).
Dung môi hòa tan: Dung dịch acid hydrocloric 0,01 M - methanol (70 : 30).
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột viên tương đương khoảng 0,2 g magnesi lactat dihydrat trong dung môi hòa tan ở nhiệt độ 70 °C đến 80 °C, làm nguội và thêm dung môi hòa tan vừa đủ 10 ml. Lọc.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,2 g magnesi lactat dihydrat chuẩn trong dung môi hòa tan ở nhiệt độ 70 °C đến 80 °C, làm nguội và thêm dung môi hòa tan vừa đủ 10 ml. Lọc.
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 khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, phun *dung dịch kali permanganat 1 %* và quan sát bằng mắt thường.
Vết chính thu được 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.
C. Trong phần Định lượng pyridoxin hydroclorid, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic pyridoxin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng
Cân 20 viên đã loại bỏ vỏ bao, tính khối lượng trung bình viên nhân và nghiền thành bột mịn.
Định lượng magnesi lactat dihydrat
Cân chính xác một lượng bột viên tương đương khoảng 0,25 g magnesi lactat dihydrat vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 80 ml *nước*, lắc siêu âm 15 min. Làm nguội và thêm *nước* tới định mức, lắc đều, lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 50,0 ml dịch lọc thêm 5 ml *đệm amoniac pH 10 (TT)* và 50 mg *hỗn hợp đen eriocrom T (TT)*. Đun nóng khoảng 40 °C và chuẩn độ bằng *dung dịch Trilon B 0,05 M (CĐ)* đến khi chuyển sang màu xanh. Tiến hành song song với một mẫu trắng trong cùng điều kiện.
1 ml *dung dịch Trilon B 0,05 M (CĐ)* tương đương với 11,92 mg $C_6H_{10}MgO_6.2H_2O$.
Định lượng pyridoxin hydroclorid
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch A: Hỗn hợp gồm 75 thể tích *dung dịch kali dihydrophosphat 1,36 %* và 25 thể tích *methanol (TT)*, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha động: Dung dịch natri heptansulfonat 0,22 % trong dung dịch A.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch pyridoxin hydroclorid chuẩn 0,005 %.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương đương khoảng 5 mg pyridoxin hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml *nước*, lắc kỹ và siêu âm 10 min để hòa tan, thêm *nước* đến định mức, lắc đều, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 291 nm.
Tốc độ dòng: 1 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 chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic

pyridoxin hydroclorid giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng pyridoxin hydroclorid, $C_8H_{11}NO_3.HCl$, dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_{11}NO_3.HCl$ trong pyridoxin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Điều trị thiếu magnesi, yếu cơ.

Hàm lượng thường dùng
470 mg magnesi lactat dihydrat, 5 mg pyridoxin hydroclorid.

MAGNESI OXYD NẶNG
Magnesii oxydum ponderosus

MgO P.t.l: 40,3

Magnesi oxyd phải chứa từ 98,0 % đến 100,5 % MgO, tính theo chế phẩm đã nung.

Tính chất
Bột trắng mịn. Thực tế không tan trong nước, tan trong dung dịch acid loãng và sủi bọt nhẹ.

Định tính
A. Chế phẩm có khối lượng riêng thô (Phụ lục 6.13) không nhỏ hơn 0,25 g/ml.
B. Hòa tan khoảng 15 mg chế phẩm trong 2 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Dung dịch phải có phản ứng của ion magnesi (Phụ lục 8.1).
C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Mất khối lượng do nung.

Màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 30 ml *nước* và 70 ml *acid acetic (TT)*. Đun sôi 2 min. Làm nguội và pha loãng với *dung dịch acid acetic 2 M (TT)* thành 100 ml. Lọc qua phễu sứ hoặc phễu silica có độ xốp thích hợp (đã nung và cân bì) để được dung dịch trong.
Dung dịch S không được có màu đậm hơn màu mẫu N_3 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Chất tan trong nước
Không được quá 2,0 %.
Trộn 2,00 g chế phẩm với 100 ml *nước* và đun sôi trong 5 min. Lọc nóng qua phễu thủy tinh xốp (số độ xốp 40), để nguội, thêm *nước* thành 100 ml. Lấy 50 ml dịch lọc bay hơi đến khô và sấy ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Cắn thu được không được quá 20 mg.

Chất không tan trong acid acetic
Không được quá 0,1 %.
Cắn thu được sau khi lọc ở phần chuẩn bị dung dịch S được rửa và nung ở 600 °C đến khối lượng không đổi, không được quá 5 mg.

Clorid
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.5).
Pha loãng 1,0 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Sulfat
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.4.14).
Pha loãng 0,3 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Arsen
Không được quá 4 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).
Lấy 5 ml dung dịch S, tiến hành thử theo phương pháp A.

Calci
Không được quá 1,5 % (Phụ lục 9.4.3).
Pha loãng 1,3 ml dung dịch S thành 150 ml bằng *nước*. Lấy 15 ml dung dịch thu được để thử.

Sắt
Không được quá 0,07 % (Phụ lục 9.4.13).
Hòa tan 0,15 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*, pha loãng với *nước* thành 10 ml. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được pha loãng thành 10 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Kim loại nặng
Không được quá 30 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 20 ml dung dịch S cho vào bình gạn, thêm 15 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)* và lắc với 25 ml *methyl isobutyl keton (TT)* trong 2 min. Để tách lớp. Lấy lớp nước bốc hơi đến khô, cắn còn lại hòa tan trong 1 ml *acid acetic (TT)* và pha loãng thành 30 ml bằng *nước*. Lấy chính xác 12 ml dung dịch thu được tiến hành 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 nung
Không được quá 8,0 %.
Nung 1,00 g chế phẩm ở 900 °C đến khối lượng không đổi.

Định lượng
Hòa tan 0,320 g chế phẩm trong 20 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và pha loãng với *nước* thành 100,0 ml. Lấy 20,0 ml dung dịch này chuẩn độ bằng *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* theo Phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).
1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 4,030 mg MgO.

Bảo quản
Trong chai, lọ kín.

Loại thuốc
Kháng acid, nhuận tràng.

MAGNESI OXYD NHẸ
Magnesii oxydum levis

MgO P.t.l: 40,3

Magnesi oxyd phải chứa từ 98,0 % đến 100,5 % MgO, tính theo chế phẩm đã nung.

Tính chất
Bột trắng mịn, vô định hình.
Thực tế không tan trong nước, tan trong dung dịch acid loãng và sủi bọt nhẹ.

Định tính
A. Chế phẩm có khối lượng riêng thô (Phụ lục 6.13) không lớn hơn 0,15 g/ml.
B. Hòa tan khoảng 15 mg chế phẩm trong 2 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Dung dịch phải có phản ứng của ion magnesi (Phụ lục 8.1).
C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Mất khối lượng do nung.

Màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 30 ml *nước* và 70 ml *acid acetic (TT)*. Đun sôi 2 min. Làm nguội và pha loãng với *dung dịch acid acetic 2 M (TT)* thành 100 ml. Lọc qua phễu sứ hoặc phễu silica có độ xốp thích hợp (đã nung và cân bì) để được dung dịch trong.
Dung dịch S không được có màu đậm hơn màu mẫu N_2 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Chất tan trong nước
Không được quá 2,0 %.
Trộn 2,00 g chế phẩm với 100 ml *nước* và đun sôi trong 5 min. Lọc nóng qua phễu thủy tinh xốp (số độ xốp 40), để nguội, thêm *nước* thành 100 ml. Lấy 50 ml dịch lọc bay hơi đến khô và sấy ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Cắn thu được không được quá 20 mg.

Chất không tan trong acid acetic
Không được quá 0,1 %.
Cắn thu được sau khi lọc ở phần chuẩn bị dung dịch S được rửa và nung ở 600 °C đến khối lượng không đổi, không được quá 5 mg.

Sulfat
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.4.14).
Pha loãng 0,3 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Arsen
Không được quá 4 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).
Lấy 5 ml dung dịch S, tiến hành thử theo phương pháp A.

Calci
Không được quá 1,5 % (Phụ lục 9.4.3).
Pha loãng 1,3 ml dung dịch S thành 150 ml bằng *nước*. Lấy 15 ml dung dịch thu được để thử.

Clorid
Không được quá 0,15 % (Phụ lục 9.4.5).
Pha loãng 0,7 ml dung dịch S thành 15,0 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Sắt
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.13).
Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và pha loãng với *nước* thành 10 ml. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Kim loại nặng
Không được quá 30 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 20 ml dung dịch S cho vào bình gạn, thêm 15 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)* và lắc với 25 ml *methyl isobutyl keton (TT)* trong 2 min. Để tách lớp. Lấy lớp nước bốc hơi đến khô, cắn còn lại hòa tan trong 1,5 ml *acid acetic (TT)* và pha loãng thành 30 ml với *nước*. Lấy chính xác 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.

Mất khối lượng do nung
Không được quá 8,0 %.
Nung 1,00 g chế phẩm ở 900 °C đến khối lượng không đổi.

Định lượng
Hòa tan 0,320 g chế phẩm trong 20 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và pha loãng với *nước* thành 100,0 ml. Lấy 20,0 ml dung dịch này chuẩn độ bằng *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* theo Phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).
1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 4,030 mg MgO.

Bảo quản
Trong chai, lọ kín.

Loại thuốc
Kháng acid, nhuận tràng.

MAGNESI STEARAT
Magnessii stearas

Magnesi stearat là hỗn hợp các muối của magnesi với các acid béo, có thể chứa những tỷ lệ thay đổi của magnesi palmitat $[(C_{15}H_{31}COO)_2 Mg$; P.t.l: 535,1] và magnesi stearat $[(C_{17}H_{35}COO)_2 Mg$; P.t.l: 591,3], phải chứa từ 4,0 % đến 5,0 % magnesi (Mg), tính theo chế phẩm đã làm khô. Acid béo chứa không ít hơn 40,0 % acid stearic và tổng lượng acid stearic và acid palmitic không ít hơn 90,0 %.

Tính chất
Bột trắng mịn, nhẹ, sờ trơn tay. Thực tế không tan trong nước và ethanol.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: C, D.

Nhóm II: A, B, D.

Dung dịch S: Cho 50 ml *ether không có peroxid (TT)* vào 5,0 g chế phẩm, sau đó thêm 20 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và 20 ml *nước*. Đun nóng dưới ống sinh hàn hồi lưu đến khi hòa tan hoàn toàn. Để nguội, tách riêng lớp nước; lắc lớp *ether* 2 lần, mỗi lần với 4 ml *nước*. Gộp tất cả các lớp nước và rửa với 15 ml *ether không có peroxid (TT)*. Pha loãng lớp nước thành 50 ml bằng *nước*.

A. Bốc hơi lớp ether của quá trình chuẩn bị dung dịch S đến khô và sấy cắn ở 100 °C đến 105 °C. Điểm đông đặc của cắn không được thấp hơn 53 °C (Phụ lục 6.6).

B. Lấy 0,200 g cắn thu được từ mục A, hòa tan trong 25 ml dung môi qui định. Chỉ số acid của các acid béo phải từ 195 đến 210 (Phụ lục 7.2).

C. Trong phần Thành phần acid béo, thời gian lưu của các pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với các pic của dung dịch phân giải.

D. 1 ml dung dịch S phải cho phản ứng định tính của ion magnesi (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm

Hòa 1,0 g chế phẩm trong 20 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và đun sôi trong 1 min (vừa đun vừa lắc liên tục), để nguội, lọc. Thêm 0,05 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)* vào 10 ml dịch lọc. Dung dịch phải chuyển màu khi thêm không quá 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*.

Clorid

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 0,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 0,3 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Cadmi

Không được quá 3 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

Dung dịch thử: Cân 50,0 mg chế phẩm và cho vào dụng cụ phá mẫu bằng polytetrafluoroethylen, thêm 0,5 ml hỗn hợp *acid hydrocloric - acid nitric không có chì và cadmi* (1 : 5). Phá mẫu ở 170 °C trong 5 h. Để nguội, hòa tan cắn bằng *nước* và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị các dung dịch chuẩn bằng cách dùng *dung dịch cadmi chuẩn 10 phần triệu Cd (TT)*, và pha loãng khi cần thiết bằng *dung dịch acid hydrocloric 1 % (TT)*.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 228,8 nm, dùng đèn cathod rỗng cadmi làm nguồn bức xạ và lò graphit.

Chì

Không được quá 10 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

Dung dịch thử: Chuẩn bị dung dịch thử như ở phần thử cadmi.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị các dung dịch chuẩn bằng cách dùng *dung dịch chì chuẩn 10 phần triệu Pb (TT)* và pha loãng bằng *nước* khi cần thiết.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 283,3 nm, dùng đèn cathod rỗng chì làm nguồn bức xạ và lò graphit. Tùy thuộc thiết bị có thể dùng vạch phát xạ ở 217,0 nm.

Nickel

Không được quá 5 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

Dung dịch thử: Chuẩn bị dung dịch thử như ở phần thử cadmi.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị các dung dịch chuẩn bằng cách dùng *dung dịch nickel chuẩn 10 phần triệu Ni (TT)* và pha loãng bằng *nước* khi cần thiết.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 232,0 nm, dùng đèn cathod rỗng nickel làm nguồn bức xạ và lò graphit.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 6,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Giới hạn nhiễm khuẩn

Tổng số vi khuẩn hiếu khí: Không được quá 10^3 CFU/g.

Tổng số nấm: Không được quá 10^3 CFU/g.

Xác định bằng phương pháp đĩa thạch (Phụ lục 13.6).

Chế phẩm không được có *E. coli* và *Salmonella* (Phụ lục 13.6).

Định lượng

Magnesi: Cân 0,500 g chế phẩm vào một bình nón dung tích 250 ml, thêm vào 50 ml hỗn hợp đồng thể tích *n-butanol (TT)* và *ethanol (TT)*, 5 ml *amoniac đậm đặc (TT)*, 3 ml *dung dịch đệm amoni clorid pH 10,0 (TT)*, 30,0 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* và 15 mg *hỗn hợp đen eriocrom T (TT)*, đun nóng ở 45 °C đến 50 °C đến khi dung dịch trong và chuẩn độ bằng *dung dịch kẽm sulfat 0,1 M (CĐ)* đến khi màu chuyển từ xanh lam sang tím. Song song làm mẫu trắng.

1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 2,431 mg magnesi (Mg).

Thành phần acid béo

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa 0,10 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch boron trifluorid trong methanol (TT)* vào bình nón có lắp ống sinh hàn hồi lưu. Đun sôi hồi lưu trong 10 min. Thêm 4 ml *heptan (TT)* qua ống sinh hàn và đun sôi tiếp 10 min. Để nguội, thêm 20 ml *dung dịch natri clorid bão hòa (TT)*. Lắc và để tách lớp. Lấy khoảng 2 ml lớp dung môi hữu cơ và làm khô qua 0,2 g *natri sulfat khan (TT)*. Lấy 1,0 ml pha loãng với *heptan (TT)* thành 10,0 ml.

Dung dịch phân giải: Chuẩn bị như dung dịch thử, dùng 50,0 mg acid palmitic chuẩn và 50,0 mg acid stearic chuẩn thay cho chế phẩm.
Điều kiện sắc ký:
Cột silica nung chảy (30 m × 0,32 mm) được phủ *macrogol 20 000* (độ dày lớp phim 0,5 µm).
Khí mang: Heli dùng cho sắc ký, lưu lượng 2,4 ml/min.
Detector ion hóa ngọn lửa.
Thể tích tiêm: 1 µl.
Nhiệt độ: Duy trì nhiệt độ buồng tiêm ở 220 °C, nhiệt độ của detector ở 260 °C và nhiệt độ của cột theo chương trình sau:

Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)	Tốc độ tăng nhiệt độ (°C/min)	Ghi chú
0 - 2	70	-	Đẳng nhiệt
2 - 36	70 → 240	5	Tăng tuyến tính
36 - 41	240	-	Đẳng nhiệt

Cách tiến hành:
Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của methyl palmitat so với methyl stearat là 0,88; phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải của methyl palmitat và methyl stearat ít nhất là 5,0.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử. Tính hàm lượng (%) của acid stearic và acid palmitic dựa trên diện tích pic của methyl palmitat và methyl stearat trong dung dịch thử theo phương pháp chuẩn hóa, bỏ qua các pic của dung môi.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Tá dược.

MAGNESI SULFAT
Magnesii sulfas

$MgSO_4.7H_2O$ P.t.l: 246,5

Magnesi sulfat phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % $MgSO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hay tinh thể không màu, bóng.
Dễ tan trong nước, rất dễ tan trong nước sôi, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Định tính
Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong 10 ml *nước*. Dung dịch phải cho phản ứng định tính của ion magnesi và ion sulfat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong *nước* 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 0,05 ml *dung dịch đỏ phenol (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Dung dịch phải chuyển màu khi thêm không quá 0,2 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*.

Clorid
Không được quá 300 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).
Pha loãng 1,7 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Arsen
Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).
Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp A.

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.

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.

Mất khối lượng do làm khô
Từ 48,0 % đến 52,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 110 °C đến 120 °C; 1 h; sau đó 400 °C đến khối lượng không đổi).

Định lượng
Hòa tan 0,450 g chế phẩm trong 100 ml *nước* và tiến hành chuẩn độ theo Phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).
1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 12,04 mg $MgSO_4$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Nhuận tràng, điều trị thiếu hụt chất điện giải.

MAGNESI TRISILICAT
Magnesii trisilicas

Magnesi trisilicat là magnesi silicat hydrat, có thành phần thay đổi gần đúng với công thức $Mg_2Si_3O_8.xH_2O$, phải chứa không dưới 29,0 % magnesi oxyd [MgO; P.t.l: 40,30] và không dưới 65,0 % silic dioxyd [SiO_2; P.t.l: 60,1], cả hai đều tính theo chế phẩm đã nung.

Tính chất
Bột trắng. Thực tế không tan trong nước và ethanol 96 %.

Định tính
Dung dịch S: Thêm vào 2,0 g chế phẩm một hỗn hợp gồm 4 ml *acid nitric (TT)* và 4 ml *nước*, rồi đun sôi, vừa đun vừa lắc liên tục. Thêm 12 ml *nước*, để nguội, lọc hoặc ly tâm để lấy dung dịch trong và pha loãng dịch lọc này thành 20 ml với *nước*.
A. 1 ml dung dịch S, sau khi trung hòa với *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, phải cho phản ứng định tính của ion magnesi (Phụ lục 8.1).
B. Cân 0,25 g chế phẩm vào một chén chì hoặc bạch kim. Thêm vào chén 10 mg *natri fluorid (TT)* và 0,2 ml *acid sulfuric (TT)*. Dùng dây đồng để trộn đều hỗn hợp trên và dàn thành lớp mỏng. Đậy chén bằng một đĩa plastic mỏng trong suốt đã được nhỏ một giọt nước ở mặt dưới và làm nóng nhẹ nhàng, cẩn thận. Một vòng tròn màu trắng sẽ nhanh chóng xuất hiện xung quanh giọt nước.

Giới hạn kiềm
Đun nóng trên cách thủy 10,0 g chế phẩm với 100,0 g *nước* trong bình nón dung tích 200 ml (đã cân bì trước) trong 30 min, để nguội và thêm *nước* để hoàn lại khối lượng ban đầu. Để lắng, lọc hoặc ly tâm cho đến khi thu được một dịch lọc trong (Dung dịch A).
Thêm vào 10 ml dung dịch A 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)*, dung dịch phải chuyển màu khi thêm không quá 1,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)*.

Muối tan trong nước
Không được quá 1,5 %.
Lấy chính xác 20,0 ml dung dịch A cho vào chén bạch kim đã cân bì trước, bốc hơi trên cách thủy đến khô. Cắn còn lại đem nung ở 900 °C đến khối lượng không đổi. Khối lượng của cắn không được quá 30 mg.

Arsen
Không được quá 4 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).
Lấy 2,5 ml dung dịch S, tiến hành thử theo Phương pháp A.

Kim loại nặng
Không được quá 40 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Trung hòa 10 ml dung dịch S bằng *dung dịch amoniac 6 M (TT)*, dùng *dung dịch vàng metanil (TT)* làm chỉ thị ngoại sau đó pha loãng thành 20 ml bằng *nước* và lọc nếu cần.
Lấy 12 ml dung dịch thu được thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Clorid
Không được quá 500 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).
Pha loãng 0,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử. Mẫu đối chiếu là hỗn hợp của 5 ml *dung dịch clorid 5 phần triệu Cl (TT)* và 10 ml *nước*.

Sulfat
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.4.14).
Pha loãng 0,3 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Khả năng hấp thụ acid
1 g chế phẩm không được hấp thụ ít hơn 100,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)*.
Phân tán 0,25 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)*. Đặt trong cách thủy 2 h ở 37 °C ± 5 °C và lắc thường xuyên. Sau đó để nguội. Thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromophenol (TT)* vào 20,0 ml chất lỏng ở trên và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đến khi xuất hiện màu xanh lam.

Mất khối lượng sau khi nung
Từ 17 % đến 34 %.
Nung 0,5 g chế phẩm ở 900 °C đến khối lượng không đổi trong chén bạch kim.

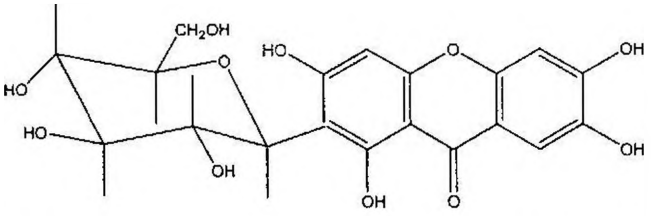
Định lượng
***Magnesi oxyd*:** Cân chính xác khoảng 1,000 g chế phẩm vào một bình nón dung tích 200 ml, thêm 35 ml *acid hydrocloric (TT)* và 60 ml *nước*, đun nóng trong cách thủy 15 min. Để nguội, lọc, rửa cắn và bình nón với *nước*, pha loãng dịch lọc và *nước* rửa thành 250,0 ml bằng *nước*. Lấy chính xác 50,0 ml dung dịch trên cho vào bình nón dung tích 500 ml, trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd 10 M* (khoảng 8 ml) và pha loãng với *nước* thành 300 ml, thêm 10 ml *đệm amoniac pH 10,0 (TT)* và 50 mg *hỗn hợp đen eriocrom T (TT)*. Đun nóng đến 40 °C và chuẩn độ bằng *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tới khi màu chuyển từ tím sang xanh.
1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 4,030 mg MgO.
***Silic dioxyd*:** Cân chính xác khoảng 0,700 g chế phẩm cho vào cốc có mỏ, thêm 10 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và 10 ml *nước*, đun nóng trên cách thủy trong 90 min, lắc thường xuyên và bổ sung lượng nước đã bốc hơi. Để nguội, gạn qua giấy lọc không tro, có đường kính 7 cm, rửa cắn bằng cách gạn 3 lần, mỗi lần với 5 ml *nước* nóng, chuyển toàn bộ cắn vào giấy lọc và rửa cắn với nước nóng đến khi 1 ml dung dịch lọc vẫn trong khi thêm 0,05 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và 2 ml *dung dịch bari clorid 0,25 M (TT)*. Nung giấy lọc và cắn trong chén bạch kim đã cân bì trước ở 900 °C đến khối lượng không đổi.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Kháng acid.

MANGIFERIN

Mangiferinum



$C_{19}H_{18}O_{11}$ P.t.l: 422,2

Mangiferin là 2-C-β-D-glucopyranozido-1,3,6,7-tetra-hydroxyxanthon, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{18}O_{11}$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh mịn, màu vàng ánh lục, gần như không mùi. Hơi tan trong hỗn hợp aceton - nước (1 : 1), thực tế không tan trong nước, ethanol 96 % và cloroform.

Định tính

A. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch chế phẩm 0,001 % trong *methanol (TT)*, trong khoảng bước sóng 220 nm đến 400 nm, phải có hấp thụ cực đại ở các bước sóng 241 nm ± 2 nm, 258 nm ± 2 nm, 316 nm ± 2 nm và 366 nm ± 3 nm.

B. Hòa tan khoảng 0,01 g chế phẩm trong 10 ml hỗn hợp *aceton - nước* (1 : 1), thêm 0,01 g *magnesi (TT)* và 1 ml *acid hydrocloric (TT)*, sau 10 min sẽ xuất hiện màu vàng cam.

C. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải phù hợp với vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Celulose dùng cho sắc ký.*

Dung môi khai triển: Dung dịch acid acetic 15 % (tt/tt).

Dung môi pha mẫu: *Aceton - nước* (1 : 1).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 40 ml dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 5,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg mangiferin chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên, riêng dung dịch thử (1) chấm 50 µl. Làm khô các vết chấm bằng luồng không khí mát. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và để khô ngoài không khí. Quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 366 nm.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1): Không một vết phụ nào được đậm màu hơn vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (4 %), không quá 1 vết phụ đậm màu hơn vết trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (1 %) và không quá 2 vết phụ đậm màu hơn vết trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %). Bỏ qua vết (nếu có) tại điểm xuất phát.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 1,0 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 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 1).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Cân chính xác khoảng 40 mg chế phẩm vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml hỗn hợp *aceton - dung dịch acid hydrocloric 1 %* (1 : 1), lắc siêu âm cho đến khi tan hoàn toàn, thêm hỗn hợp *aceton - dung dịch acid hydrocloric 1 %* (1 : 1) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, nếu cần. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được (hay dịch lọc) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp *aceton - dung dịch acid hydrocloric 1 %* (1 : 1). Tiến hành pha dung dịch chuẩn tương tự như dung dịch thử, dùng mangiferin chuẩn thay cho chế phẩm. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng cực đại khoảng 368 nm trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là hỗn hợp *aceton - dung dịch acid hydrocloric 1 %* (1 : 1).

Dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{19}H_{18}O_{11}$ của dung dịch chuẩn, tính hàm lượng mangiferin, $C_{19}H_{18}O_{11}$, trong chế phẩm.

Bảo quản

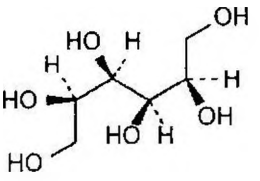
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng virus.

MANITOL

Mannitolum



$C_6H_{14}O_6$ P.t.l: 182,2

Manitol là D-manitol, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_6H_{14}O_6$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình hoặc hạt nhỏ, màu trắng hay gần như trắng. Dễ tan trong nước, rất khó 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 manitol chuẩn. Chuẩn bị các mẫu đo dưới dạng đĩa nén.

Nếu phổ của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ 25 mg chế phẩm và 25 mg chất chuẩn trong 0,25 ml *nước cất*, không đun nóng, dung dịch thu được trong, bốc hơi tới khô trong lò vi sóng có công suất từ 1000 W đến 1300 W trong 15 min đến 30 min hoặc trong chân không ở 100 °C. Thu được bột màu trắng hoặc hơi vàng, không dính. Ghi lại phổ hồng ngoại của cắn thu được.

B. Điểm chảy từ 165 °C đến 170 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: *Silica gel G.*

Dung môi khai triển: *Propanol - ethyl acetat - nước* (70 : 20 : 10).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg manitol chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg manitol chuẩn và 25 mg sorbitol chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai bản mỏng trong bình dung môi đến khi dung môi chạy được khoảng 2/3 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và phun *dung dịch acid 4-aminobenzoic (TT)*. Để khô bản mỏng trong luồng khí lạnh đến khi aceton bay hết. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 15 min. Để nguội và phun *dung dịch natri periodat 0,2 % (TT)*. Để khô bản mỏng trong luồng khí lạnh. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 15 min.

Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước giống với vết chính của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách nhau rõ ràng rộng hơn.

D. Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4) từ +23° đến +25°, tính theo chế phẩm khan.

Hòa tan 2,00 g chế phẩm và 2,6 g *natri tetraborat (TT)* trong khoảng 20 ml *nước* ở 30 °C; lắc liên tục trong 15 min đến 30 min không làm nóng để được dung dịch trong, thêm *nước* thành 25,0 ml để đo.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

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

Độ dẫn điện

Không quá 20 $\mu S \cdot cm^{-1}$.

Hòa tan 20,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* bằng cách đun nóng ở 40 °C đến 50 °C và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng dung môi. Để nguội và đo độ dẫn điện (Phụ lục 6.10) của dung dịch, khuấy nhẹ bằng que khuấy từ.

Đường khử

Không được quá 0,2 % (tính theo glucose).

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 25 ml *nước* bằng cách đun nóng nhẹ. Để nguội và thêm 20 ml *dung dịch đồng citrat (TT)* và vài viên bi thủy tinh. Đun nóng sao cho sau 4 min thì sôi và đun sôi tiếp 3 min. Làm nguội nhanh, thêm 100 ml *dung dịch acid acetic băng 2,4 % (tt/tt)* và 20,0 ml *dung dịch iod 0,05 N (CĐ)*. Vừa lắc vừa thêm 25 ml hỗn hợp *acid hydrocloric - nước* (6 : 94). Khi tủa tan hết, chuẩn độ iod thừa bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,05 N (CĐ)* với chỉ thị là *dung dịch hồ tinh bột (TT)* cho vào cuối phép chuẩn độ. Lượng *dung dịch natri thiosulfat 0,05 N (CĐ)* tiêu thụ không được ít hơn 12,8 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Nước* đã được đuổi khí.

Dung dịch thử: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 25 ml *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,50 g manitol chuẩn trong 2,5 ml *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 0,5 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 20,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 0,5 g *manitol (TT)* và 0,5 g *sorbitol (TT)* (tạp chất A) trong 5 ml *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 0,1 g *maltitol (TT)* (tạp chất B) và 0,1 g *isomalt (TT)* (tạp chất C) trong 5 ml *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 7,8 mm) được nhồi pha tĩnh là nhựa trao đổi cation mạnh (dạng calci) (9 µm).

Nhiệt độ cột: 85 °C ± 1 °C.

Detector khúc xạ duy trì ở nhiệt độ không đổi.

Tốc độ dòng: 0,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian lưu tương đối so với manitol (thời gian lưu khoảng 22 min): Tạp chất C (rửa giải ra 2 pic) khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của manitol và pic của tạp chất A ít nhất là 2.

Giới hạn:
Tạp chất A, B: 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) (2,0 %).
Tạp chất C: Tổng diện tích 2 pic của tạp chất C không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).
Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,10 %).
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) (2,0 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: D-glucitol (D-sorbitol).
Tạp chất B: 4-*O*-α-D-glucopyranosyl-D-glucitol (D-maltitol).
Tạp chất C: Hỗn hợp của 6-*O*-α-D-glucopyranosyl-D-glucitol và 1-*O*-α-D-glucopyranosyl-D-manitol (isomalt).

Chì
Không được quá 0,5 phần triệu (Phụ lục 9.4.4).
Hòa tan 20,0 g chế phẩm trong 150,0 ml *dung dịch acid acetic 1 M (TT)* và tiến hành thử.

Nickel
Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.10).
Hòa tan 20,0 g chế phẩm trong 150,0 ml *dung dịch acid acetic 1 M (TT)* và tiến hành thử.

Nước
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1,00 g chế phẩm. Dung môi là 40 ml hỗn hợp đồng thể tích *methanol khan (TT)* và *formamid (TT)* ở khoảng 50 °C.

Giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6)
Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm: Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không được quá 10^2 CFU/g.
Nếu chế phẩm không dùng để sản xuất thuốc tiêm: Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không được quá 10^3 CFU/g. Tổng số nấm: Không được quá 10^2 CFU/g. Chế phẩm không được có *Escherichia coli* và *Salmonella*.

Nội độc tố vi khuẩn
Không quá 4 EU/g đối với thuốc tiêm có chứa 100 g manitol trong 1 L hoặc ít hơn và không quá 2,5 EU/g đối với thuốc tiêm có chứa nhiều hơn 100 g manitol trong 1 L (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu nào khác để loại nội độc tố vi khuẩn.

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 (1). Tính hàm lượng của $C_6H_{14}O_6$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_6H_{14}O_6$ trong manitol chuẩn.

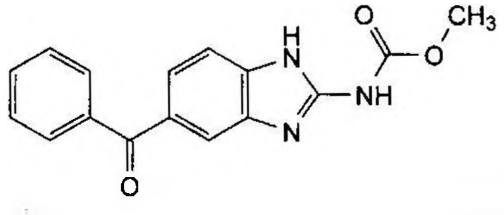
Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Thuốc lợi tiểu.

Chế phẩm
Dịch truyền.

Nhãn
Nếu cần, phải ghi nồng độ tối đa nội độc tố vi khuẩn và chế phẩm có đạt yêu cầu để sản xuất thuốc tiêm hay không.

MEBENDAZOL
Mebendazolum



$C_{16}H_{13}N_3O_3$ P.t.l: 295,3

Mebendazol là methyl (5-benzoyl-1*H*-benzimidazol- 2-yl) carbamat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{16}H_{13}N_3O_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột màu trắng hoặc gần như trắng, đa hình.
Thực tế không tan trong nước, methylen clorid và 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 mebendazol chuẩn.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Dung dịch amoni acetat 0,75 % (TT).
Pha động B: Acetonitril (TT).
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *dimethylformamid (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg mebendazol chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống trong *dimethylformamid (TT)* và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *dimethylformamid (TT)*. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng *dimethylformamid (TT)*.

Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 250 nm.
Tốc độ dòng: 1,2 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 - 15	80 → 70	20 → 30
15 - 20	70 → 10	30 → 90
20 - 25	10	90

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) phải giống với sắc ký đồ cung cấp kèm theo mebendazol chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất G với 1,4.
Tạp chất G: Diện tích pic tạp chất G đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).
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) (0,25 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 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 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: (2-amino-1*H*-benzimidazol-5-yl)phenylmethanon.
Tạp chất B: (2-hydroxy-1*H*-benzimidazol-5-yl)phenylmethanon.
Tạp chất C: (2-amino-1-methyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)phenylmethanon.
Tạp chất D: Methyl (5-benzoyl-1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamat.
Tạp chất E: Ethyl (5-benzoyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamat.
Tạp chất F: Methyl [5-(4-methylbenzoyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamat.
Tạp chất G: *N,N'*-bis(5-benzoyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)ure.

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 0,250 g chế phẩm trong 3 ml *acid formic khan (TT)* và thêm 50 ml hỗn hợp *acid acetic khan - butan-2-on* (1 : 7). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 29,53 mg $C_{16}H_{13}N_3O_3$.

Bảo quản
Trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Trị giun sán.

Chế phẩm
Viên nén, hỗn dịch uống.

VIÊN NÉN MEBENDAZOL
Tabellae Mebendazoli

Là viên nén chứa mebendazol.
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 mebendazol, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, 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* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Cloroform - methanol - acid formic* 96 % (90 : 5 : 5).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với 200 mg mebendazol, lắc kỹ với 20 ml hỗn hợp *cloroform - acid formic* 96 % (19 : 1). Làm ấm hỗn dịch này trong nồi cách thủy vài phút, để nguội, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg mebendazol đối chiếu trong 5 ml hỗn hợp *cloroform - acid formic* 96 % (19 : 1).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên, làm khô vết chấm. Triển khai sắc ký đến khi dung môi di chuyển 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 thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho giá trị R_f tương ứng với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* chứa *natri laurylsulfat 1% (TT)*.
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 120 min.
Cách tiến hành:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Hòa tan 8 g *natri hydroxyd (TT)* trong 2 L *nước*, thêm 3 g *natri laurylsulfat (TT)*, trộn, sau đó thêm

20 ml *acid phosphoric (TT)* và chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha động: *Acetonitril - dung dịch đệm* (3 : 7). Lọc và đuổi khí pha động, điều chỉnh tỉ lệ pha động nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 25 mg mebendazol chuẩn cho vào bình định mức 50 ml, thêm 10 ml *acid formic (TT)*, lắc để hòa tan và thêm đến định mức bằng *methanol (TT)*. Pha loãng dung dịch thu được bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ tương tự như nồng độ của dung dịch thử.
Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan chế phẩm, lọc, bỏ dịch lọc đầu.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic mebendazol trong 6 lần tiêm nhắc lại phải không lớn hơn 2 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính lượng mebendazol, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, hòa tan trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{16}H_{13}N_3O_3$ trong mebendazol chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng mebendazol so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 120 min.

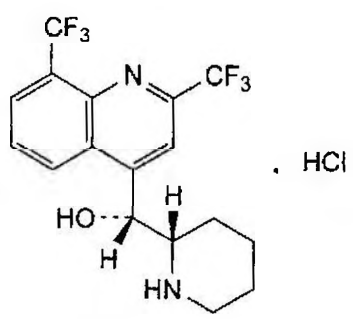
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - dung dịch kali dihydrophosphat 0,05M (60 : 40). Điều chỉnh pH của hỗn hợp đến 5,5 bằng *acid phosphoric 0,1 M (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, lọc. Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 25 mg mebendazol chuẩn cho vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *acid formic* (TT), đun trong cách thủy ở 50 °C trong 15 min, lắc bằng máy lắc trong 5 min, thêm 90 ml *methanol (TT)*, để nguội và thêm *methanol (TT)* tới định mức, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 25,0 ml với pha động.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 500 mg mebendazol cho vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml *acid formic (TT)*, đun trong cách thủy ở 50 °C trong 15 min. Lắc bằng máy lắc trong 1 h, pha loãng với *nước* đến định mức, lắc, lọc. Loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 5 ml dịch lọc cho vào bình định mức 100 ml, pha loãng với hỗn hợp dung dịch *acid formic - methanol* (1 : 9) đến định mức, trộn đều. Hút chính xác 5,0 ml dung dịch này cho vào bình định mức 25 ml, pha loãng với pha động đến định mức.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Nhiệt độ cột: 30 °C.
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, hệ số đối xứng phải không lớn hơn 2, hiệu lực cột được xác định từ pic chính có số đĩa lý thuyết không dưới 2500 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính trong 6 lần tiêm nhắc lại không lớn hơn 1 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính lượng mebendazol, $C_{16}H_{13}N_3O_3$, trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{16}H_{13}N_3O_3$ trong mebendazol chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc trị giun sán.

Hàm lượng thường dùng
500 mg.

MEFLOQUIN HYDROCLORID
Mefloquini hydrochloridum



và đồng phân đối quang

$C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$ P.t.l: 414,8

Mefloquin hydroclorid là (*RS*)-[2,8-bis(trifluoromethyl)-quinolin-4-yl][(2*SR*)-piperidin-2-yl]methanol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc vàng nhạt, đa hình. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong methanol, tan trong ethanol 96 %. Chảy ở khoảng 260 °C kèm theo phân hủy.

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 mefloquin hydroclorid chuẩn. Nếu có sự khác biệt giữa hai phổ, hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong *methanol (TT)*, bay hơi đến khô và đo phổ hồng ngoại của các cắn thu được.

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254} đã được triển khai bằng hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (20 : 80), sấy khô ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 15 min trước khi sử dụng.

Dung môi khai triển: Acid acetic khan - methanol - methylen clorid (10 : 10 : 80).

Dung dịch thử: Hòa tan 8 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 8 mg mefloquin hydroclorid chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,5 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (3): Thêm 1 ml dung dịch quinidin sulfat chuẩn 0,0016 % vào 1 ml dung dịch đối chiếu (2).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (3). Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được 10 cm. Làm khô bản mỏng bằng một luồng không khí ấm trong 15 min, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Phun nhẹ bằng hỗn hợp *acid sulfuric - thuốc thử iodoplatinat* (1 : 40) được pha ngay trước khi sử dụng. Sau đó phun bản mỏng với *dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc (TT)*. 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 (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho hai vết tách ra rõ ràng.

C. Trộn khoảng 10 mg chế phẩm với 45 mg *magnesi oxyd nặng (TT)* trong chén nung, nung cho đến khi thu được cắn màu trắng. Để nguội, thêm 2 ml *nước* và 0,05 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)*, thêm khoảng 1 ml *acid hydrocloric loãng (TT)* để tạo dung dịch không màu. Lọc, thêm vào dịch lọc 0,1 ml *dung dịch alizarin S (TT)* mới pha và 0,1 ml *dung dịch zirconyl nitrat (TT)*. Trộn đều, để yên 5 min và so sánh màu của dung dịch thử với màu của mẫu trắng được chuẩn bị tương tự nhưng không có chế phẩm. Dung dịch thử có màu vàng, mẫu trắng có màu đỏ.

D. Thêm vào khoảng 20 mg chế phẩm 0,2 ml *acid sulfuric (TT)*, xuất hiện huỳnh quang màu xanh lam khi nhìn dưới đèn tử ngoại 365 nm.

E. Chế phẩm phải cho phản ứng (B) của ion clorid (Phụ lục 8.1)

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu VN_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Góc quay cực

Từ -0,2° đến +0,2° (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 1 g *tetraheptylamoni bromid (TT)* trong hỗn hợp gồm 200 ml *methanol (TT)*, 400 ml *dung dịch natri hydrosulfat 0,15 %* và 400 ml *acetonitril (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 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 thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 8 mg mefloquin hydroclorid chuẩn và 8 mg quinidin sulfat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) và tiền cột kích thước (2,5 cm × 4 mm) đều được nhồi pha tĩnh là *end-capped octadecylsilyl silica gel* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Ổn định cột bằng cách cho pha động chạy qua cột với tốc độ 2 ml/min, trong khoảng 30 min.

Tiêm dung dịch đối chiếu (1), điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ không được dưới 50 % của thang đo.

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu của quinidin khoảng 2 min, mefloquin khoảng 4 min, tạp chất B khoảng 15 min và tạp chất A khoảng 36 min.

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa quinidin và mefloquin ít nhất là 8,5.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) với thời gian gấp 10 lần thời gian lưu của pic chính.

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

Diện tích của pic có thời gian lưu tương đối bằng khoảng 0,7 so với mefloquin không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Diện tích của bất kỳ pic phụ khác không được lớn hơn diện tích của pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tổng diện tích của các pic phụ này không được lớn hơn 5 lần diện tích của pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Loại bỏ những pic có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (1).

Ghi chú:

Tạp chất A: [2,8-bis(trifluoromethyl)quinolin-4-yl]-(pyridin-2-yl)methanon.

Tạp chất B: (*RS*)-[2,8-bis(trifluoromethyl)quinolin-4-yl](pyridin-2-yl)methanol.

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 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 1,0 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 chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6).
Cân chính xác khoảng 0,350 g chế phẩm, hòa tan trong 15 ml *acid formic khan (TT)*, thêm 40 ml *anhydrid acetic (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 41,48 mg $C_{17}H_{17}ClF_6N_2O$.

Bảo quản
Trong đồ bao gói kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng ký sinh trùng sốt rét.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN MEFLOQUIN
Tabellae Mefloquini

Là viên nén chứa mefloquin hydroclorid.
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 mefloquin hydroclorid, $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$, 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* GF_{254} đã được triển khai bằng hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (20 : 80), sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min trước khi sử dụng.
Dung môi khai triển: *Acid acetic khan - methanol - methylen clorid* (10 : 10 : 80).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 16 mg mefloquin hydroclorid, thêm 10 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ và lọc.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch mefloquin hydroclorid chuẩn có nồng độ 1,6 mg/ml trong *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,5 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Thêm 1 ml dung dịch quinidin sulfat chuẩn 0,016 mg/ml vào 1 ml dung dịch đối chiếu (2).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí khoảng 15 min. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Phun nhẹ bằng hỗn hợp được pha ngay trước khi sử dụng gồm 1 thể tích *acid sulfuric (TT)* và 40 thể tích *thuốc thử iodoplatinat (TT)*. Sau đó phun lên bản mỏng *dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc (TT)*.
Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về giá trị R_f, 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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho hai vết tách ra rõ ràng.
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 mefloquin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
C. Lắc một lượng bột viên tương đương 0,2 g mefloquin hydroclorid với 20 ml *nước*, lọc, dịch lọc cho phản ứng A đặc trưng của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ hòa tan
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 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, hút dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc nếu cần với môi trường hòa tan để có nồng độ tương tự như dung dịch chuẩn.
Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch mefloquin hydroclorid chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ chính xác khoảng 0,2 mg/ml [có thể sử dụng *methanol (TT)* với lượng không vượt quá 5 % thể tích cuối cùng để hòa tan hoàn toàn mefloquin]. Tiếp tục pha loãng với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ mefloquin hydroclorid khoảng 0,04 mg/ml.
Đo độ hấp thụ của dung dịch thử và chuẩn ở bước sóng 285 nm (Phụ lục 4.1), sử dụng cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.
Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng mefloquin hydroclorid, $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$, 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: Hòa tan 1 g *tetraheptylamoni bromid (TT)* trong hỗn hợp gồm 200 ml *methanol (TT)*, 400 ml dung dịch có chứa 1,5 g/l *natri hydrosulfat (TT)* và 400 ml *acetonitril (TT)*.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng mefloquin hydroclorid chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,1 mg/ml.

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 mefloquin hydroclorid vào bình định mức 200 ml, thêm 100 ml pha động và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến định mức, lắc đều. Lọc.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 8 mg mefloquin hydroclorid chuẩn và 8 mg quinidin sulfat chuẩn trong vừa đủ 50,0 ml pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột thép không gỉ (25 cm × 4 mm) và tiền cột (2,5 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 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 phân giải, độ phân giải giữa hai pic mefloquin và quinidin không nhỏ hơn 8,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic mefloquin 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 mefloquin hydroclorid, $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{17}H_{16}F_6N_2O.HCl$ của mefloquin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

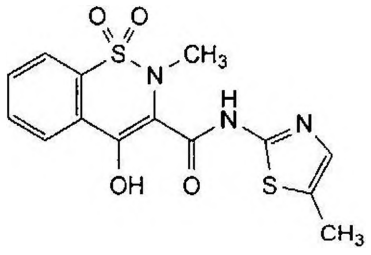
Kháng ký sinh trùng sốt rét.

Hàm lượng thường dùng

250 mg (tính theo dạng hydroclorid).

MELOXICAM

Meloxicamum



$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ P.t.l: 351,4

Meloxicam là 4-hydroxy-2-methyl-*N*-(5-methylthiazol-2-yl)-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxamid 1,1-dioxyd, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu vàng nhạt, đa hình. Thực tế không tan trong nước, tan trong dimethylformamid, 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 meloxicam chuẩn. Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và meloxicam chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và meloxicam chuẩn trong *aceton (TT)*, bay hơi tới cắn rồi tiến hành ghi lại phổ mới của cắn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,1 % được điều chỉnh đến pH 6,0 *bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT).*

Pha động B: Methanol (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml *methanol (TT)* và 0,3 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml bằng *methanol (TT).*

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2 mg chế phẩm, 2 mg tạp chất A chuẩn của meloxicam, 2 mg tạp chất B chuẩn của meloxicam, 2 mg tạp chất C chuẩn của meloxicam và 2 mg tạp chất D chuẩn của meloxicam trong hỗn hợp gồm 5 ml *methanol (TT)* và 0,3 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và pha loãng thành 25 ml bằng *methanol (TT).*

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 260 nm và 350 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 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	60	40
2 - 10	60 → 30	40 → 70
10 - 15	30	70

Thời gian lưu tương đối so với meloxicam (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất B khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 1,4; tạp chất C khoảng 1,7; tạp chất D khoảng 1,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của meloxicam và pic của tạp chất A ít nhất là 3,0 ở 350 nm; độ phân giải giữa pic của tạp chất B và pic của meloxicam ít nhất là 3,0 ở 260 nm.

Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với 2,0.
Tạp chất A ở bước sóng 350 nm: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) ở bước sóng 350 nm (0,1 %).
Tạp chất B ở bước sóng 260 nm: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) ở bước sóng 350 nm (0,1 %).
Tạp chất C, D ở bước sóng 350 nm: 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) ở bước sóng 350 nm (0,05 %).
Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, ở bước sóng cho đáp ứng của tạp lớn hơn, 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) ở bước sóng tương ứng (0,10 %).
Tổng các tạp chất: Không được quá 0,3 %.
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) ở bước sóng tương ứng (0,03 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Ethyl 4-hydroxy-2-methyl-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxylat 1,1-dioxyd.
Tạp chất B: 5-methylthiazol-2-amin.
Tạp chất C: *N*-[(2*Z*)-3,5-dimethylthiazol-2(3*H*)-yliden]-4-hydroxy-2-methyl-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxamid 1,1-dioxyd.
Tạp chất D: *N*-[(2*Z*)-3-ethyl-5-methylthiazol-2(3*H*)-yliden]-4-hydroxy-2-methyl-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxamid 1,1-dioxyd.
Tạp chất E: Methyl 4-hydroxy-2-methyl-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxylat 1,1-dioxyd.
Tạp chất F: Isopropyl 4-hydroxy-2-methyl-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxylat 1,1-dioxyd.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 6. 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; 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
Để tránh quá nóng trong suốt quá trình chuẩn độ, trộn đều liên tục và dừng chuẩn độ ngay lập tức sau khi đạt đến điểm kết thúc.
Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml *acid formic khan (TT)* và 50 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 35,14 mg $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Giảm đau và chống viêm không steroid.

Chế phẩm
Viên nén, thuốc tiêm.

VIÊN NÉN MELOXICAM
Tabellae Meloxicami

Là viên nén chứa meloxicam.
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 meloxicam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, 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* F_{254}.
Dung môi khai triển: *Amoniac 13,5 M - methanol - dicloromethan* (1 : 20 : 80)
Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 50 mg meloxicam, thêm 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M trong methanol* và 20 ml *methanol (TT)*, lắc trong 15 min và lọc.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg meloxicam trong 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M trong methanol*, pha loãng dung dịch thu được thành 25 ml bằng *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới sáng từ ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về hình dạng, màu sắc và R_f với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
B. Trong mục Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic meloxicam 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 đệm.
Chuẩn bị dung dịch đệm: Hòa tan 13,61 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 800 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 7,5 với *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:
Dung dịch chuẩn: Hòa tan 30 mg meloxicam chuẩn trong 5 ml *methanol (TT)*, thêm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* và thêm môi trường hòa tan tới vừa đủ 200,0 ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với môi trường hòa tan (dung dịch thu được có hàm lượng meloxicam khoảng 0,00075 %).
Dung dịch thử: Lọc dung dịch môi trường sau khi hòa tan chế phẩm, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng với môi trường hòa tan để có nồng độ tương đương với dung dịch chuẩn (nếu cần).
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 362 nm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.
Tính hàm lượng meloxicam đã hòa tan trong một viên từ độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ trong meloxicam chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng meloxicam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, 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 630 ml dung môi A và 370 ml dung môi B.
Dung môi A: Dung dịch *diamoni hydrophosphat 0,20 %*, điều chỉnh tới pH 7 bằng *dung dịch acid phosphoric 2 M*.
Dung môi B: Trộn 650 ml *methanol (TT)* với 100 ml *2-propanol (TT)*, trộn đều.
Dung dịch (1): Cân một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 30 mg meloxicam, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, trộn đều để làm ẩm, thêm 40 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm trong 5 min. Thêm tiếp 40 ml *methanol (TT)*, lắc bằng khuấy từ trong 3 h và sau đó lắc siêu âm trong 5 min. Để nguội, thêm *methanol (TT)* vừa đủ 100,0 ml và lọc.
Dung dịch (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch (1) thành 100,0 ml với *methanol (TT)*; pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với *methanol (TT)*.
Dung dịch (3): Hòa tan 4,5 mg 5-methylthiazol-2-ylamin trong 20 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và 20 ml *methanol (TT)*, để nguội và thêm *methanol (TT)* vừa đủ 200,0 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml với *methanol (TT)*.
Dung dịch (4): Hỗn hợp đồng thể tích dung dịch (1) và dung dịch (3).
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Phép thử chỉ có giá trị nếu trên sắc ký đồ của dung dịch (4), hệ số phân giải giữa hai pic chính ít nhất bằng 4.
Trên sắc ký đồ của dung dịch (1), diện tích của pic tương ứng với 5-methylthiazol-2-ylamin không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (3) (0,15 %); diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (2) (0,2 %) và tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 2,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (2) (0,5 %).

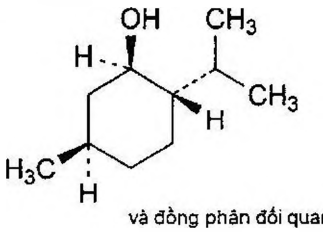
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, điều kiện sắc ký thực hiện như mục Tạp chất liên quan.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg meloxicam, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, thêm 40 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm trong 5 min. Thêm tiếp 40 ml *methanol (TT)*, lắc bằng khuấy từ trong 3 h và sau đó lắc siêu âm trong 5 min. Để nguội, thêm *methanol (TT)* vừa đủ 100,0 ml và lọc.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan 30 mg meloxicam chuẩn trong 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, thêm 40 ml *methanol (TT)*, để nguội và thêm *methanol (TT)* vừa đủ 100,0 ml.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng meloxicam, $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$, trong viên dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ trong meloxicam chuẩn.

Bảo quản
Bảo quản ở nơi khô, nhiệt độ từ 15 °C đến 30 °C (tốt nhất là 25 °C).

Loại thuốc
Thuốc chống viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng
7,5 mg, 15 mg.

MENTHOL RACEMIC
Mentholum racemicum



và đồng phân đối quang

$C_{10}H_{20}O$ P.t.l: 156,3

Menthol racemic là hỗn hợp đồng lượng của (1*RS*,2*SR*,5*RS*)-5-methyl-2-(1-methylethyl)cyclohexanol.

Tính chất
Bột kết tinh trơn chảy tốt hay kết tụ hoặc tinh thể hình lăng trụ hay hình kim, không màu, bóng.
Thực tế không tan trong nước, rất dễ tan trong ethanol 96 % và ether dầu hỏa có nhiệt độ sôi từ 40 °C đến 60 °C. Dễ tan trong dầu béo và parafin lỏng, rất khó tan trong glycerin. Chảy ở khoảng 34 °C.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: B, C.
Nhóm II: A, D.
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G.*
Dung môi khai triển: *Ethyl acetat - toluen* (5: 95).
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 menthol chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên và triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để bản mỏng ngoài không khí đến khi dung môi bay hết và phun *dung dịch anisaldehyd (TT)*. Sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 5 min đến 10 min. 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.
B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Góc quay cực riêng.
C. Trong phần Tạp chất liên quan: Pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương tự về vị trí và xấp xỉ về kích thước với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).
D. Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong 0,5 ml *pyridin khan (TT)*, thêm 3 ml *dung dịch dinitrobenzoyl clorid 15 % trong pyridin khan*. Đun nóng trên cách thủy 10 min. Vừa khuấy vừa thêm từng lượng nhỏ 7,0 ml *nước* và để trong nước đá 30 min. Tủa được tạo thành. Để lắng và gạn lấy tủa. Rửa tủa hai lần, mỗi lần 5 ml *nước* đã được làm lạnh trước trong nước đá. Kết tinh lại trong 10 ml *aceton (TT)* và rửa với *aceton (TT)* đã được làm lạnh trong nước đá, sấy khô ở 75 °C và ở áp suất không quá 2,7 kPa trong 30 min. Tinh thể có điểm chảy từ 130 °C đến 131 °C (Phụ lục 6.7).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong 10 ml *ethanol 96 % (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).

Giới hạn acid - kiềm
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* làm chỉ thị. Dung dịch phải không màu và phải chuyển sang màu hồng khi thêm không quá 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*.

Góc quay cực riêng
Từ -0,2° đến +0,2° (Phụ lục 6.4).
Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 10,0 ml bằng *methylen clorid (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40,0 mg chế phẩm và 40,0 mg *isomenthol (TT)* trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 0,10 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng *methylen clorid (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 40,0 mg menthol chuẩn trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột thủy tinh (2,0 m × 2 mm) được nhồi *diatomit dùng cho sắc ký khí* và được tẩm 15 % (kl/kl) *macrogol 1500 (TT)*.
Khí mang là *nitrogen dùng cho sắc ký khí*, lưu lượng 30 ml/min.
Detector ion hóa ngọn lửa.
Nhiệt độ cột 120 °C, buồng tiêm 150 °C và detector 200 °C.
Thể tích tiêm: 1 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký gấp 2 lần thời gian lưu của menthol.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic menthol và pic isomenthol ít nhất là 1,4. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số tín hiệu trên nhiễu của pic chính ít nhất là 5.
Giới hạn:
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), tổng diện tích các pic phụ không được lớn hơn 1,0 % diện tích pic chính. Bỏ qua bất kỳ các pic của dung môi và các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 0,05 % diện tích pic chính.

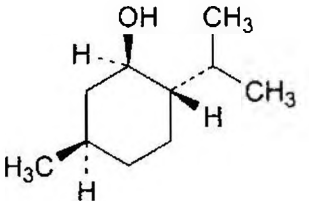
Cắn sau khi bay hơi
Không được quá 0,05 %.
Bốc hơi 2,00 g chế phẩm trên cách thủy cho đến khi bay hơi hết và sấy cắn ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Cắn còn lại không được quá 1,0 mg.

Bảo quản
Trong bao bì kín, ở nơi mát.

Tương kỵ
Cloral hydrat, phenol, long não, resorcin, thymol.

MENTHOL TÀ TUYỀN

Mentholum



$C_{10}H_{20}O$ P.t.l: 156,3

Menthol tà tuyền là (1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(1-methylethyl) cyclohexanol.

Tính chất

Tinh thể hình lăng trụ hay hình kim, không màu, sáng bóng. Thực tế không tan trong nước, rất dễ tan trong ethanol 96 % và ether dầu hỏa có nhiệt độ sôi từ 40 °C đến 60 °C. Dễ tan trong dầu béo và parafin lỏng, rất khó tan trong glycerin.

Nóng chảy ở khoảng 43 °C.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, C.

Nhóm II: A, D.

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

Bản mỏng: *Silica gel G.*

Dung môi khai triển: *Ethyl acetat - toluen* (5 : 95).

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 menthol chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên và triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để bản mỏng ngoài không khí đến khi dung môi bay hết và phun *dung dịch anisaldehyd (TT)*. Sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 5 min đến 10 min. 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.

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

C. Trong phần Tạp chất liên quan: Pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương tự về vị trí và xấp xỉ về kích thước với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

D. Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong 0,5 ml *pyridin khan (TT)*, thêm 3 ml *dung dịch dinitrobenzoyl clorid 15 % trong pyridin khan*. Đun nóng trên cách thủy 10 min. Vừa khuấy vừa thêm từng lượng nhỏ 7,0 ml *nước* và để trong nước đá 30 min. Tủa được tạo thành. Để lắng và gạn lấy tủa. Rửa tủa hai lần, mỗi lần 5 ml *nước* đã được làm lạnh trước trong nước đá. Kết tinh lại trong 10 ml *aceton (TT)* và rửa với *aceton (TT)* đã được làm lạnh trong nước đá, sấy khô ở 75 °C và ở áp suất không quá 2,7 kPa trong 30 min. Tinh thể có điểm chảy từ 154 °C đến 157 °C (Phụ lục 6.7).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong 10 ml *ethanol 96 % (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).

Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* làm chỉ thị. Dung dịch phải không màu và phải chuyển sang màu hồng khi thêm không quá 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*.

Góc quay cực riêng

Từ -48° đến -51° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 10,0 ml bằng *methylen clorid (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40,0 mg chế phẩm và 40,0 mg *isomenthol (TT)* trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 0,10 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng *methylen clorid (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 40,0 mg menthol chuẩn trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh (2,0 m × 2 mm) được nhồi *diatomit dùng cho sắc ký khí* tẩm 15 % (kl/kl) *macrogol 1500 (TT)*.

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

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ cột 120 °C, buồng tiêm 150 °C và detector 200 °C.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

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

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic menthol và pic isomenthol ít nhất là 1,4. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số tín hiệu trên nhiễu của pic chính ít nhất là 5.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), tổng diện tích các pic phụ không được lớn hơn 1,0 % diện tích pic chính. Bỏ qua các pic của dung môi và các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 0,05 % diện tích pic chính.

Cắn sau khi bay hơi

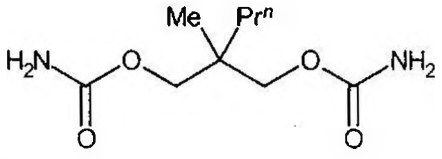
Không được quá 0,05 %.

Bốc hơi 2,00 g chế phẩm trên cách thủy cho đến khi bay hơi hết và sấy cắn ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Cắn còn lại không được quá 1,0 mg.

Bảo quản
Trong bao bì kín, ở chỗ mát.

Tương kỵ
Cloral hydrat, phenol, long não, resorcin, thymol.

MEPROBAMAT
Meprobamatum



$C_9H_{18}N_2O_4$ P.t.l: 218,3

Meprobamat là 2-methyl-2-propylpropan-1,3-diyl dicarbamat, phải chứa từ 97,0 % đến 101,0 % $C_9H_{18}N_2O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh hay vô định hình, màu trắng hay gần như trắng. Khó tan trong nước, dễ 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 meprobamat chuẩn.
B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 104 °C đến 108 °C (Phụ lục 6.7).
C. Thêm 1 ml *anhydrid acetic (TT)* và 0,05 ml *acid sulfuric (TT)* vào 0,5 g chế phẩm, trộn đều và để 30 min, lắc liên tục. Đổ từng giọt dung dịch này vào 50 ml *nước*, trộn đều. Cọ thành ống nghiệm bằng đũa thủy tinh để tạo tủa kết tinh. Lọc, rửa và sấy tủa ở 60 °C. Điểm chảy của tủa phải từ 124 °C đến 128 °C (Phụ lục 6.7).
D. Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 15 ml *dung dịch kali hydroxyd 0,5 M trong ethanol (TT)* và đun sôi dưới sinh hàn ngược 15 min. Thêm 0,5 ml *acid acetic băng (TT)* và 1 ml *dung dịch cobalt nitrat 5 % trong ethanol*, màu xanh lam đậm xuất hiện.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 20 ml *ethanol (TT)*. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan
Không được quá 1,0 %.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G.*
Dung môi khai triển: *Pyridin - aceton - hexan* (10 : 30 : 70).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,1 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*.
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 15 cm. Sấy bản mỏng ở 120 °C trong 30 min, để nguội và phun dung dịch gồm 0,25 g *vanilin (TT)* trong hỗn hợp của 10 ml *ethanol 96 % (TT)* và 40 ml *acid sulfuric (TT)* đã làm nguội. Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 30 min. Trên sắc ký đồ, bất kỳ vết phụ nào của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết của dung dịch đối chiếu.

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp *nước - aceton* (15 : 85) và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được và tiến hành 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 hỗn hợp *nước - aceton* (15 : 85) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; áp suất giảm; 60 °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 0,1000 g chế phẩm trong 15 ml *dung dịch acid sulfuric 25 % (tt/tt)* và đun sôi dưới sinh hàn ngược trong 3 h. Làm nguội, hòa tan bằng cách thêm cẩn thận 30 ml *nước*, làm nguội tiếp và chuyển vào bộ cất kéo hơi nước. Thêm 40 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)* và cất. Hứng dịch cất vào bình có chứa sẵn 40 ml *dung dịch acid boric 4 %*. Cất đến khi thu được khoảng 200 ml. Thêm 0,25 ml *dung dịch hỗn hợp đỏ methyl (TT)* làm chỉ thị. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* đến khi màu chuyển từ xanh lục sang tím. Song song làm mẫu trắng.
1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 10,91 mg $C_9H_{18}N_2O_4$.

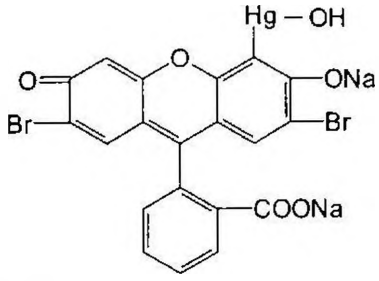
Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Thuốc an thần.

MERCUROCROM

Mercuresceinum natricum

Thuốc đỏ



$C_{20}H_8Br_2HgNa_2O_6$ P.t.l: 750,7

Mercurocrom là muối dinatri của acid [2,7dibromo-9-(2-carboxyphenyl)-6-hydroxy-3-oxo-3*H*-xanthen-5-yl]-hydroxymercury, phải chứa từ 22,4 % đến 26,7 % Hg và 18,0 % đến 22,4 % Br, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Vảy hay hạt màu nâu đỏ ánh xanh, không mùi. Dễ tan trong nước nhưng đôi khi để lại một lượng nhỏ các tiểu phân không tan được, thực tế không tan trong ether và ethanol.

Định tính

A. Dung dịch chế phẩm 0,05 % có màu đỏ và cho huỳnh quang xanh vàng.

B. Thêm 3 giọt *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* vào 5 ml dung dịch chế phẩm 0,4 %, có tủa da cam ánh đỏ xuất hiện.

C. Đun nóng 0,1 g chế phẩm với vài tinh thể *iod (TT)* trong một ống nghiệm, có tinh thể màu đỏ thăng hoa bám trên thành ống nghiệm. Nếu tinh thể màu vàng tạo thành, cọ bằng đũa thủy tinh, màu của tinh thể sẽ chuyển sang màu đỏ.

D. Cho 0,1 g chế phẩm vào chén nung bằng sứ, thêm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 17 %*, lắc đều, bốc hơi đến khô và nung. Hòa tan cắn trong 5 ml *nước*, acid hóa bằng *acid hydrocloric (TT)*. Thêm 3 giọt *nước clor (TT)* và 2 ml *cloroform (TT)*, lắc, lớp cloroform có màu nâu vàng.

Phẩm màu

Hòa tan 0,40 g chế phẩm trong 20 ml *nước*, thêm 3 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và lọc. Dịch lọc không được có màu đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu gồm 0,4 ml *dung dịch gốc màu đỏ*, 2,4 ml *dung dịch gốc màu vàng*, 0,4 ml *dung dịch gốc màu xanh* và 16,8 ml *nước* (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Halogenid hòa tan được

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 80 ml *nước*, thêm 10 ml *dung dịch acid nitric 10 % (TT)* và *nước* vừa đủ 100 ml, lắc đều, lọc. Lấy 40 ml dịch lọc vào ống Nessler, thêm 6 ml *dung dịch acid nitric 10 % (TT)* và *nước* vừa đủ 50 ml, thêm 1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 M (TT)*. Lắc kỹ, để yên 5 min tránh ánh sáng. Dung dịch không được đục hoặc nếu đục thì không được đục hơn dung dịch đục mẫu được chuẩn bị như sau: Lấy 0,25 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*, thêm 6 ml *dung dịch acid nitric 10 % (TT)* và *nước* vừa đủ 50 ml, thêm 1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 M (TT)* và tiến hành như mẫu thử.

Muối thủy ngân tan

Dung dịch thử: Lấy 5 ml dịch lọc thu được ở phần Phẩm màu, thêm 5 ml *nước*.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,040 g *thủy ngân (II) clorid* (cân chính xác) trong *nước* và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi. Lấy 20 ml dung dịch thu được, thêm 3 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)*. Lấy 5 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml *nước*.

Thêm 1 giọt *dung dịch natri sulfid* vào dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Dung dịch thử không được có màu đậm hơn dung dịch đối chiếu.

Hợp chất thủy ngân không tan

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong 50 ml *nước*, để yên 24 h, ly tâm và rửa cắn với từng lượng nhỏ *nước* cho đến khi nước rửa không màu. Chuyển cắn vào bình nón nút mài, thêm đúng 5 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)*, để 1 h, lắc thường xuyên. Vừa lắc vừa thêm từng giọt một 4,3 ml *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)* và thêm 1 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)*, màu xanh xuất hiện.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C, 5 h).

Định lượng

Thủy ngân: Cân chính xác khoảng 0,6 g chế phẩm đã tán nhỏ và sấy khô vào bình nón nút mài màu nâu. Hòa tan trong 50 ml *nước*, thêm 8 ml *acid acetic (TT)*, 20 ml *cloroform (TT)* và đúng 30,0 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)*, đậy nút bình. Để 1 h, lắc mạnh thường xuyên. Chuẩn độ iod thừa bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)* với chỉ thị là 1 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)*. Song song làm mẫu trắng.

1 ml *dung dịch iod 0,1 N (TT)* tương đương với 10,03 mg Hg.

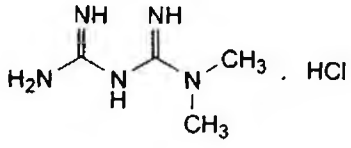
Brom: Cân chính xác khoảng 0,5 g chế phẩm đã tán nhỏ và sấy khô vào chén nung bằng sứ, thêm 2 g *kali nitrat (TT)*, 3 g *kali carbonat (TT)* và 3 g *natri carbonat khan (TT)*, trộn đều. Phủ lên bề mặt hỗn hợp 3 g hỗn hợp đồng lượng *kali carbonat (TT)* và *natri carbonat khan (TT)*, nung đến khi chảy hết. Để nguội, hòa tan hỗn hợp đã nung chảy trong 80 ml *nước* ấm, acid hóa bằng *acid nitric (TT)*. Thêm đúng 25,0 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)*. Lắc kỹ và chuẩn độ bạc thừa bằng *dung dịch amoni sulfocyanid 0,1 N (CĐ)* với chỉ thị là 2 ml *dung dịch sắt (III) amoni sulfat 10 % (TT)*. Song song làm một mẫu trắng.

1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 7,99 mg Br.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc sát trùng ngoài da và vết thương.

METFORMIN HYDROCLORID
Metformini hydrocloridum



$C_4H_{11}N_5.HCl$ P.t.l: 165,6

Metformin hydroclorid là 1,1-dimethylbiguanid hydroclorid phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_4H_{11}N_5.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Tinh thể màu trắng, dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong aceton 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 metformin hydroclorid chuẩn.
B. Điểm chảy: Từ 222 °C đến 226 °C (Phụ lục 6.7).
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ luc 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Acid acetic băng - butanol - nước (10 : 40 : 50).
Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 5 ml *nước*.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg metformin hydroclorid chuẩn trong 5 ml *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 hơn 15 cm. Sấy bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 15 min. Phun lên bản mỏng hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch natri nitroprusiat 10 %, dung dịch kali fericyanid 10 %* và *dung dịch natri hydroxyd 10 %* (chuẩn bị trước khi sử dụng 20 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.
D. Hòa tan 5 mg chế phẩm trong 100 ml *nước*. Thêm vào 2 ml dung dịch này 0,25 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)* và 0,1 ml *dung dịch 1-naphtol (TT)*. Trộn lẫn, để yên trong nước đá 15 min, sau đó thêm vào 0,5 ml *dung dịch natri hypobromid (TT)* và trộn đều. Màu hồng xuất hiện.
E. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong *nước* 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).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 17 g *amoni dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*. Điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg cyanoguanidin trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 200,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 10,0 mg *melamin (TT)* trong khoảng 90 ml *nước*, thêm 5,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *silica gel được liên kết với acid benzensulfonic* (10 µm) hoặc cột kích thước (11 cm × 4,7 mm) được nhồi pha tĩnh là *silica gel được liên kết với acid benzensulfonic* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 218 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp đôi thời gian lưu của pic metformin hydroclorid.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic melamin và pic metformin hydroclorid ít nhất là 10.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Diện tích của pic cyanoguanidin không được lớn hơn diện tích của pic cyanoguanidin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,02 %).
Diện tích của bất kỳ pic tạp nào khác không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (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 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; 100 °C đến 105 °C; 5 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 0,100 g chế phẩm trong 4 ml *acid formic khan (TT)*, thêm 80 ml *acetonitril (TT)*. Chuẩn độ ngay lập tức bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 16,56 mg $C_4H_{12}ClN_5$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Chống đái tháo đường.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN METFORMIN
Tabellae Metformini

Là viên nén bao chứa metformin hydroclorid.
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:

Hàm lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg metformin hydroclorid với 20 ml *ethanol (TT)*. Lọc, bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến khô, sấy cắn ở 105 °C trong 1 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của metformin hydroclorid.

Tạp chất liên quan (1-cyanoguanidin)
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Dung dịch amoni dihydrophosphat 1,7 %* được chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng 0,5 g metformin hydroclorid với pha động và thêm pha động vừa đủ 100,0 ml, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg 1-cyanoguanidin trong *nước* và thêm *nước* vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 200,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là những tiểu phân silica gel xốp, bề mặt được liên kết với acid benzensulfonic (5 µm) (cột Partisphere 5 µ SCX là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 218 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ thu được bằng nửa thang đo.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với pic 1-cyanoguanidin cũng không được lớn hơn diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,02 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,68 %* được chỉnh đến pH 6,8 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 233 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng metformin hydroclorid đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 806 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 233 nm.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g metformin hydroclorid, lắc với 70 ml *nước* trong 15 min, thêm *nước* vừa đủ 100,0 ml và trộn đều. Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc này thành 100,0 ml bằng *nước*, trộn đều. Tiếp tục pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng có cực đại 232 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *nước*. Tính hàm lượng metformin hydroclorid theo A (1 %, 1 cm). Lấy 798 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 232 nm.

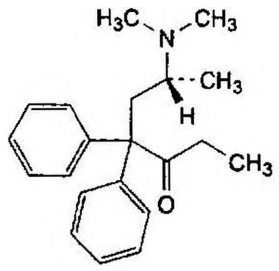
Bảo quản
Ở nhiệt độ 15 °C đến 30 °C.

Loại thuốc
Chống đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng
500 mg, 850 mg.

METHADON HYDROCLORID

Methadoni hydrochloridum



và đồng phân đối quang . HCl

$C_{21}H_{27}NO.HCl$ P.t.l: 345,9

Methadon hydroclorid là (6*RS*)-6-(dimethylamino)-4,4-diphenylheptan-3-on hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{21}H_{27}NO.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.

Tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

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 chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của methadon hydroclorid.

B. Điểm chảy: Từ 233 °C đến 236 °C (Phụ lục 6.7).

C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực.

D. Pha loãng 1 ml dung dịch S (xem cách pha ở dưới) thành 5 ml với *nước* và thêm 1 ml *dung dịch amoniac loãng (TT)*. Lắc đều, để yên trong 5 min và lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng 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

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 25 ml với *nước không có carbon dioxyd (TT)*. Thêm vào 10 ml dung dịch thu được 0,2 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* và 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*, dung dịch phải có màu vàng. Thêm 0,4 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*, dung dịch phải chuyển sang màu đỏ.

Góc quay cực

Từ -0,05° đến +0,05° (Phụ lục 6.4).

Xác định trên dung dịch S, dùng ống đo dài 2 dm.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 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 10,0 ml bằng *methanol (TT)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg imipramin hydroclorid chuẩn và 5 mg cyclobenzaprin hydroclorid chuẩn trong 100 ml *methanol (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột sắc ký: Cột mao quản bằng silica nung chảy, dài 50 m, đường kính trong 0,32 mm, phủ pha tĩnh *poly(dimethyl) (diphenyl)siloxan (TT)* (phim dày 1,05 µm).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí.*

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng là 1 : 100.

Liner buồng tiêm: Được nhồi bông thủy tinh trơ để làm sạch đầu kim tiêm.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 4	150 → 250
	4 - 35	250
Buồng tiêm		200
Detector		250

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 2 µl.

Cách tiến hành:

Thời gian tiến hành sắc ký gấp 1,5 lần thời gian lưu của methadon.

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

Thời gian lưu tương đối của các pic so với methadon (thời gian lưu khoảng 25 min) như sau: Tạp chất E khoảng 0,44; tạp chất C khoảng 0,81; tạp chất B khoảng 0,89; tạp chất D khoảng 0,98; tạp chất A khoảng 1,14; imipramin khoảng 1,19 và cyclobenzaprin khoảng 1,24.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của imipramin và pic của cyclobenzaprin không được nhỏ hơn 3,0.

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

Các tạp chất A, B, C, D, E: Diện tích của mỗi pic tạp chất A, B, C, D và E không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Các tạp chất khác: Mỗi tạp bất kỳ khác không được có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tổng tất cả các tạp chất: Tổng diện tích của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:
Tạp chất A: (2*RS*)-4-imino-*N*,*N*,2-trimethyl-3,3-diphenylhexan-1-amin (isomethadon ketimin).
Tạp chất B: (4*RS*)-4-(dimethylamino)-2,2-diphenylpentanenitril (didiavalo).
Tạp chất C: (3*RS*)-4-(dimethylamino)-3-methyl-2,2-diphenylbutanenitril (isodidiavalo).
Tạp chất D: (5*RS*)-6-(dimethylamino)-5-methyl-4,4-diphenylhexan-3-on (isomethadon).
Tạp chất E: Diphenylacetonitril.

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 0,300 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* và 50 ml *ethanol khan (TT)*. Tiến hành phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Đọc thể tích giữa hai điểm uốn của đường chuẩn độ.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 34,59 mg $C_{21}H_{28}ClNO$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc giảm đau chủ vận opioid.

Chế phẩm
Dung dịch uống.

DUNG DỊCH METHADON HYDROCLORID ĐẬM ĐẶC

Solutio Methadoni hydrochloridi Concentrata peroralum

Là dung dịch thuốc uống chứa methadon hydroclorid.
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 methadon hydroclorid, $C_{21}H_{27}NO.HCl$, 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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: Ethanol 96 % - acid acetic băng - nước (5 : 3 : 2).
Dung dịch thử: Lắc một lượng dung dịch chế phẩm tương đương với khoảng 5 mg methadon hydroclorid với 5 ml *dung dịch natri carbonat 10,6 %*. Chiết bằng 5 ml *cloroform (TT)*, sử dụng dịch chiết cloroform.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch *methadon hydroclorid chuẩn* 1 mg/ml pha trong *cloroform (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 khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở 254 nm. Sau đó phun dung dịch *thuốc thử kali iodobismuthat loãng (TT)*, quan sát dưới ánh sáng thường. Sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải cho vết tương ứng về vị trí, hình dạng và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu khi quan sát bằng cả hai cách.
B. Chế phẩm phải cho phản ứng A của clorid (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 1,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,033 M - acetonitril (60 : 40), điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid phosphoric (TT)*, lọc, lắc siêu âm để đuổi khí. Điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần.
Dung dịch thử: Chuyển chính xác một lượng chế phẩm tương đương với 50 mg methadon hydroclorid vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng pha động đến vừa đủ, lắc đều. Hút chính xác 10,0 ml này vào bình định mức 25 ml, pha loãng bằng pha động đến vừa đủ, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác và hòa tan một lượng chất chuẩn methadon hydroclorid trong pha động để thu được dung dịch chuẩn có nồng độ khoảng 0,4 mg/ml.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C6-Phenyl (5 µm) (Cột Gimini - Phenomenex C6-Phenyl 110A là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1500, hệ số đối xứng không quá 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic methadon hydroclorid trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng methadon hydroclorid, $C_{21}H_{27}NO.HCl$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{27}NO.HCl$ của methadon hydroclorid chuẩn.

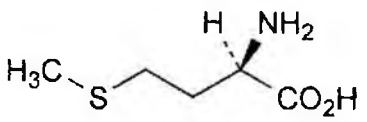
Bảo quản
Thuốc gây nghiện. Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chủ vận opioid, giảm đau.

Hàm lượng thường dùng
10 mg/ml.

Nhãn
Cần ghi rõ dung dịch phải pha loãng trước khi dùng.

DL-METHIONIN
DL-Methioninum



và đồng phân đối quang

$C_5H_{11}NO_2S$ P.t.l:149,2

DL-Methionin là acid (2*RS*)-2-amino-4-(methylsulfanyl) butanoic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_5H_{11}NO_2S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hay vảy trắng. Hơi tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %. Tan trong các dung dịch acid và hydroxyd kiềm loãng.
Chảy ở khoảng 270 °C (Phụ lục 6.7, phương pháp 3).

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, C.
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 DL-methionin chuẩn, sấy ở 105 °C trước khi thử.
B. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải có vị trí, màu sắc và kích thước tương đương với vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1).
C. Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi. Dung dịch thu được phải có góc quay cực từ -0,05° đến +0,05° (Phụ lục 6.4).
D. Hòa tan 0,1 g chế phẩm và 0,1 g *glycin (TT)* trong 4,5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*. Thêm 1 ml *dung dịch natri nitroprusiat 2,5 %*. Đun nóng tới 40 °C trong 10 min. Để nguội, thêm 2 ml hỗn hợp *acid phosphoric - acid hydrocloric* (1 : 9), xuất hiện màu đỏ đậm.

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).

pH
pH của dung dịch S phải từ 5,4 đến 6,1 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan
Không được quá 0,2 %.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G.*
Dung môi khai triển: *Acid acetic băng - nước - butanol* (20 : 20 : 60).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,2 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 0,02 g DL-methionin chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10 ml với *nước*.
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, lấy bản mỏng ra. Để khô ở nhiệt độ phòng, phun *dung dịch ninhydrin 0,2 % (TT)*. Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min.
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), ngoài vết chính, không được có vết nào đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Clorid
Không được quá 0,02 %.
Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong 35 ml *nước*. Thêm 5 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và 10 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 M (TT)*. Để yên tránh ánh sáng 5 min. Dung dịch này không được đục hơn dung dịch đối chiếu được chuẩn bị cùng lúc và cùng điều kiện với hỗn hợp gồm 10 ml *dung dịch clorid mẫu 5 phần triệu Cl (TT)* và 25 ml *nước*. Quan sát trên nền đen.

Sulfat
Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.14).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 20,0 ml *nước*, đun nóng tới 60 °C. Làm lạnh xuống 10 °C, lọc. Lấy 15 ml dịch lọc đem thử.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 4. 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
Hòa tan 0,140 g chế phẩm trong 3 ml *acid formic khan (TT)*, thêm 30 ml *acid acetic khan (TT)*. Ngay sau khi hòa tan, chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 14,92 mg $C_5H_{11}NO_2S$.

Bảo quản
Trong lọ nút kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc giải độc paracetamol.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN METHIONIN
Tabellae Methionini

Là viên nén chứa DL-methionin.
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 methionin, $C_5H_{11}NO_2S$, 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 G.*
Dung môi khai triển: *Acid acetic băng - nước - butanol* (20 : 20 : 60).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg DL-methionin, thêm 50 ml *nước*. Lắc kỹ để hòa tan. Lọc.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg DL-methionin đối chiếu trong *nước* vừa đủ 50 ml.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl các dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Phun *dung dịch ninhydrin 1 % trong ethanol*. Sấy bản mỏng ở 110 °C đến khi xuất hiện vết. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có vị trí và màu sắc tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.
B. Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g DL-methionin và 0,1 g *glycin* trong 4,5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*, lọc. Thêm vào dịch lọc 1 ml *dung dịch natri nitroprusiat 2,5 % (TT)* mới pha rồi đun ở 40 °C trong 10 min. Làm lạnh bằng nước đá rồi thêm 2 ml hỗn hợp *acid phosphoric - acid hydrocloric* (1 : 9), lắc, hỗn hợp chuyển thành màu đỏ thẫm.

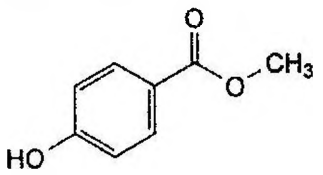
Định lượng
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g DL-methionin cho vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 75 ml *nước*, lắc, để yên 30 min, thỉnh thoảng lắc nhẹ, thêm *nước* tới định mức. Lọc qua giấy lọc khô và hứng dịch lọc vào bình khô. Bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 25 ml dịch lọc cho vào bình nón nút mài và thêm 1,25 g *dikali hydrophosphat (TT)*, 0,5 g *kali dihydrophosphat (TT)*, 1 g *kali iodid (TT)* và lắc cho tan hoàn toàn. Thêm chính xác 25 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)*, đậy nút bình, lắc mạnh và để yên 30 min tránh ánh sáng. Chuẩn độ iod thừa bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)* với chỉ thị là *dung dịch hồ tinh bột (TT)*. Song song tiến hành một mẫu trắng trong cùng điều kiện.
1 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* tương đương với 7,461 mg $C_5H_{11}NO_2S$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc giải độc paracetamol.

Hàm lượng thường dùng
250 mg.

METHYL PARAHYDROXYBENZOAT
Methylis parahydroxybenzoas
Methylparaben, Nipagin M



$C_8H_8O_3$ P.t.l: 152,1

Methyl parahydroxybenzoat là methyl 4-hydroxybenzoat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_8H_8O_3$.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng hay tinh thể không màu. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 % và trong methanol.

Định tính
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 methyl parahydroxybenzoat chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Octadecylsiyl silica gel F_{254} *dùng cho sắc ký lớp mỏng.*
Dung môi khai triển: *Acid acetic băng - nước - methanol* (1 : 30 : 70).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg methyl para hydroxybenzoat chuẩn trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg ethyl para-hydroxybenzoat chuẩn trong 1 ml dung dịch thử (1) và pha loãng thành 10 ml bằng *aceton (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và (2). Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 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 (2) phải tương tự 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 sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ rệt.
C. Điểm chảy từ 125 °C đến 128 °C (Phụ lục 6.7).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của dung dịch màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid
Lấy 2 ml dung dịch S, thêm 3 ml *ethanol 96 % (TT)*, 5 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và 0,1 ml *dung dịch lục bromocresol (TT_1)*. Dung dịch này phải chuyển sang màu xanh lam khi thêm không quá 0,1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,68 % - methanol (35 : 65).
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 2,5 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg *acid 4-hydroxybenzoic (TT)* (tạp chất A) và 5 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50,0 mg methyl parahydroxybenzoat chuẩn trong 2,5 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 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 272 nm.
Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (3).
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của methyl parahydroxybenzoat.
Thời gian lưu tương đối so với methyl parahydroxybenzoat (thời gian lưu khoảng 2,3 min): Tạp chất A khoảng 0,6.
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 với pic của methyl parahydroxybenzoat ít nhất là 2,0.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với 1,4.
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).
Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0, 5 %).
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 (3) (1,0 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid 4-hydroxybenzoic.
Tạp chất B: Ethyl 4-hydroxybenzoat (ethyl parahydroxybenzoat).
Tạp chất C: Propyl 4-hydroxybenzoat (propyl parahydroxybenzoat).
Tạp chất D: Butyl 4-hydroxybenzoat (butyl parahydroxybenzoat).

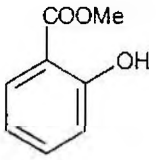
Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

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, dung dịch đối chiếu (2).
Tính hàm lượng của $C_8H_8O_3$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và hàm lượng của $C_8H_8O_3$ trong methyl parahydroxybenzoat chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Chất bảo quản kháng khuẩn.

METHYL SALICYLAT
Methylis salicylas



$C_8H_8O_3$ P.t.l: 152,1

Methyl salicylat là methyl 2-hydroxybenzoat, phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % (kl/kl) $C_8H_8O_3$.

Tính chất
Chất lỏng không màu hay màu vàng nhạt.
Rất khó tan trong nước, trộn lẫn được với ethanol 96 %, dầu béo và tinh dầu.

Định tính
A. Đun nóng 0,25 ml chế phẩm với 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* trên cách thủy trong 5 min. Thêm 3 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)*. Tủa tinh thể được tạo thành. Lọc, rửa tủa bằng *nước* rồi sấy khô ở 100 °C đến 105 °C. Tủa này phải có điểm chảy từ 156 °C đến 161 °C (Phụ lục 6.7).
B. Thêm 0,05 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)* vào 10 ml dung dịch bão hòa chế phẩm, dung dịch sẽ hiện màu tím.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Thêm 10 ml *ethanol 96 % (TT)* vào 2 ml chế phẩm, dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch màu mẫu V_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid
Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 0,2 ml *dung dịch lục bromocresol (TT_1)* và 50 ml *ethanol 96 % (TT)* đã được trung hòa trước đến màu xanh lam bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* dùng để giữ màu xanh lam không được quá 0,4 ml.

Chỉ số khúc xạ
Phải từ 1,535 đến 1,538 (Phụ lục 6.1).

Tỷ trọng tương đối
Phải từ 1,180 đến 1,186 (Phụ lục 6.5).

Định lượng
Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 25 ml *ethanol 96 % (TT)*. Thêm 0,05 ml *dung dịch đỏ phenol (TT)* và trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Thêm 50,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* vào dung dịch đã trung hòa, đun nóng dưới sinh hàn hồi lưu trên cách thủy trong 30 min. Để nguội, chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)*. Tính lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đã dùng để xà phòng hóa. Song song tiến hành một mẫu trắng.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 15,21 mg $C_8H_8O_3$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc giảm đau dùng ngoài.

METHYLCELULOSE
Methylcellulosum

Methylcelulose là celulose được *O*-methyl hóa một phần, phải chứa từ 26,0 % đến 33,0 % nhóm methoxy ($-OCH_3$), tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Hạt hay bột màu trắng, trắng ngà hay trắng xám. Dễ hút ẩm sau khi sấy khô. Tan trong nước lạnh tạo dung dịch keo, thực tế không tan trong nước nóng, aceton, ethanol và toluen.

Định tính
A. Lấy 100 ml *nước* vào cốc thủy tinh, rắc đều 1,0 g chế phẩm lên mặt nước, vỗ nhẹ vào miệng cốc nếu cần thiết để tạo được lớp đồng nhất trên bề mặt. Để yên 1 min đến 2 min, một lớp bột kết dính tạo thành trên bề mặt.
B. Phân tán đều 1,0 g chế phẩm trong 100 ml *nước* sôi, khuấy hỗn hợp bằng khuấy từ với que khuấy dài 25 mm, huyền phù tạo thành và các tiểu phân không hòa tan được. Để lạnh huyền phù đến 5 °C và khuấy bằng khuấy từ, dung dịch trong hay hơi đục tạo thành với độ sánh tùy thuộc vào độ nhớt.
C. Lấy 0,1 ml dung dịch thu được ở phép thử B, thêm 9 ml *dung dịch acid sulfuric 90 % (tt/tt)*, lắc đều, đun nóng trên cách thủy đúng 3 min, lập tức làm lạnh trong nước đá, thêm cẩn thận 0,6 ml *dung dịch ninhydrin 2 % (TT)*, lắc đều và để yên ở 25 °C, màu đỏ tạo thành và không được chuyển sang màu đỏ tía trong vòng 100 min.
D. Lấy 2 ml đến 3 ml dung dịch thu được ở phép thử B trải lên phiến kính thủy tinh thành lớp mỏng và để nước bay hơi, lớp phim trong tạo thành trên phiến kính.
E. Thêm chính xác 50 ml dung dịch thu được ở phép thử B vào 50,0 ml *nước* đựng trong cốc thủy tinh. Nhúng nhiệt kế vào dung dịch. Đặt cốc lên tấm đốt, khuấy dung dịch bằng khuấy từ và bắt đầu đun nóng, nâng nhiệt độ với tốc độ từ 2 °C đến 5 °C trong 1 min. Ghi lại nhiệt độ tại thời điểm độ đục của dung dịch bắt đầu tăng lên và coi đó là nhiệt độ tạo tủa. Nhiệt độ tạo tủa phải lớn hơn 50 °C.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Vừa khuấy vừa cho một lượng tương đương 1,0 g chế phẩm đã làm khô vào 50 ml *nước không có*

carbon dioxyd (TT) đã được đun nóng đến 90 °C. Để nguội, thêm *nước không có carbon dioxyd (TT)* đến 100 g và khuấy đến khi chế phẩm hòa tan hoàn toàn. Để ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C trong 1 h trước khi thử.

Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu III (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch màu mẫu V_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch được chuẩn bị ở phép thử Độ nhớt biểu kiến phải từ 5,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2). Đọc kết quả sau khi nhúng điện cực vào dung dịch 5 min ± 0,5 min.

Độ nhớt biểu kiến

80 % đến 120 % giá trị ghi trên nhãn đối với chế phẩm có độ nhớt ghi trên nhãn nhỏ hơn 600 mPa·s và 75 % đến 140,0 % giá trị ghi trên nhãn đối với chế phẩm có độ nhớt ghi trên nhãn bằng hoặc lớn hơn 600 mPa·s (Phụ lục 6.3).

Phương pháp 1 (Áp dụng với chế phẩm có độ nhớt nhỏ hơn 600 mPa·s)

Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương với 4,000 g chế phẩm đã làm khô vào bình miệng rộng, thêm *nước* để được 200,0 g. Đậy bình, lắc cơ học với tốc độ 400 ± 50 r/min trong 10 min đến 20 min đến khi các tiểu phân được phân tán và thấm nước hoàn toàn. Cạo chất bám vào thành bình xuống bằng đũa dẹt nếu cần thiết để bảo đảm không có chế phẩm bám vào thành bình, đặt bình vào nước lạnh dưới 5 °C và tiếp tục khuấy thêm từ 20 min đến 40 min. Hiệu chỉnh khối lượng dung dịch để vẫn được 200,0 g bằng *nước* lạnh. Ly tâm dung dịch nếu cần để đuổi bọt khí. Dùng đũa dẹt để loại bỏ bọt nếu có. Xác định độ nhớt của dung dịch bằng phương pháp nhớt kế mao quản để thu được độ nhớt động học (ν), xác định tỉ trọng (ρ) của dung dịch và tính độ nhớt động lực (η) bằng công thức $\eta = \rho\nu$.

Phương pháp 2 (Áp dụng với chế phẩm có độ nhớt bằng hoặc lớn hơn 600 mPa·s)

Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương với 10,00 g chế phẩm đã làm khô vào bình miệng rộng, thêm *nước* để được 500,0 g. Đậy bình, lắc cơ học với tốc độ (400 ± 50) r/min trong 10 min đến 20 min đến khi các tiểu phân được phân tán và thấm nước hoàn toàn. Cạo chất bám vào thành bình xuống bằng đũa dẹt nếu cần thiết để bảo đảm không có chế phẩm bám vào thành bình, đặt bình vào nước lạnh dưới 5 °C và tiếp tục khuấy thêm từ 20 min đến 40 min. Hiệu chỉnh khối lượng dung dịch để vẫn được 500,0 g bằng *nước* lạnh. Ly tâm dung dịch nếu cần để đuổi bọt khí. Dùng đũa dẹt để loại bỏ bọt nếu có. Xác định độ nhớt của dung dịch ở nhiệt độ (20 ± 0,1) °C bằng phương pháp nhớt kế quay.

Thiết bị: Nhớt kế quay loại trục đơn.

Số rotor, vòng quay và *hệ số nhân khi tính*: Theo Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1 - Số rotor, vòng quay và hệ số nhân khi tính độ nhớt biểu kiến

Độ nhớt ghi trên nhãn (mPa·s)*	Số rotor	Vòng quay (r/min)	Hệ số nhân khi tính
600 đến nhỏ hơn 1400	3	60	20
1400 đến nhỏ hơn 3500	3	12	100
3500 đến nhỏ hơn 9500	4	60	100
9500 đến nhỏ hơn 99 500	4	6	1000
99 500 hoặc lớn hơn	4	3	2000

*Độ nhớt danh định dựa trên tiêu chuẩn của nhà sản xuất

Để trục quay 2 min trước khi đo. Để thời gian nghỉ giữa các lần đo là 2 min. Đo 3 lần và lấy giá trị trung bình.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm thử theo phương pháp 6.

Dùng 2,0 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 105 °C, 1 h).

Tro sulfat

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Thiết bị:

Lọ phản ứng: Lọ phản ứng chịu áp suất dung tích 5 ml, cao 50 mm, miệng lọ có đường kính ngoài 20 mm và đường kính trong 13 mm, nắp màng cao su butyl chịu áp suất được bao bằng polytetrafluoroethylen và bọc bằng chụp nhôm hoặc hệ đóng khác bảo đảm độ kín thích hợp.

Buồng đốt: Là khối nhôm hình vuông có lỗ với đường kính 20 mm và sâu 32 mm đặt vừa lọ phản ứng. Để trộn được đều hỗn hợp trong lọ phản ứng dùng khuấy từ được lắp trong buồng đốt hay dùng máy lắc xoáy với tốc độ khoảng 100 r/min.

Dung dịch chuẩn nội: Dung dịch *octan (TT)* 3,0 % trong *xylen (TT)*.

Dung dịch thử: Cân 65,0 mg chế phẩm vào lọ phản ứng, thêm 0,06 g đến 0,10 g *acid adipic (TT)*, 2,0 ml dung dịch chuẩn nội và 2,0 ml *acid hydriodic (TT)*, đậy chặt ngay nắp lọ, cân chính xác khối lượng lọ. Dùng khuấy từ trộn hỗn hợp trong lọ phản ứng liên tục 60 min trong khi đun nóng buồng đốt để nhiệt độ của hỗn hợp được duy trì ở (130 ± 2) °C. Nếu không có máy lắc xoáy hay máy khuấy từ, lắc kỹ bằng tay theo chu kỳ mỗi 5 min trong 30 min đầu của quá trình đun nóng. Để nguội và cân lại khối lượng. Nếu khối lượng giảm ít hơn 0,5 % khối lượng hỗn hợp thì coi như lọ không bị hở. Sử dụng lớp trên.

Dung dịch chuẩn: Cân 0,06 g đến 0,10 g *acid adipic (TT)* vào lọ phản ứng, thêm 2,0 ml dung dịch chuẩn nội và 2,0 ml *acid hydriodic (TT)*, đậy chặt ngay nắp lọ. Tiêm 45 µl *methyl iodid (TT)* vào lọ qua septum, cân lại lọ và tính khối lượng của methyl iodid đã tiêm vào. Lắc kỹ và để cho tách lớp. Sử dụng lớp trên.

Điều kiện sắc ký:

Cột có chiều dài từ 1,8 m đến 3 m, đường kính trong từ 3 mm đến 4 mm, được nhồi *diatomit dùng cho sắc ký khí (TT)* tẩm 10 % đến 20 % *poly(dimethyl)(75)(diphenyl)(25) siloxan (TT)* (độ dày phim 125 µm đến 150 µm).

Nhiệt độ cột: 100 °C.

Khí mang:

Heli dùng cho sắc ký (detector dẫn nhiệt).

Heli dùng cho sắc ký hay nitrogen dùng cho sắc ký (detector ion hóa ngọn lửa).

Tốc độ dòng: Điều chỉnh sao cho thời gian lưu của chuẩn nội khoảng 10 min.

Detector: Ion hóa ngọn lửa hay dẫn nhiệt.

Thể tích tiêm: 1 µl đến 2 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị nếu độ phân giải giữa pic của methyl iodid (pic đầu tiên) và octan (pic thứ hai) ít nhất là 2,0.

Tiêm riêng biệt dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Hàm lượng phần trăm của nhóm methoxy được tính bằng công thức sau:

$$\frac{Q \times m_1}{Q_1 \times m} \times 21{,}864$$

Trong đó:

Q là tỷ lệ giữa diện tích pic methyl iodid và diện tích pic octan trên sắc ký đồ của dung dịch thử;

Q_1 là tỷ lệ giữa diện tích pic methyl iodid và diện tích pic octan trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn;

m là lượng cân của mẫu thử (tính theo chế phẩm đã làm khô) (mg);

m_1 là lượng cân của methyl iodid trong dung dịch chuẩn (mg).

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

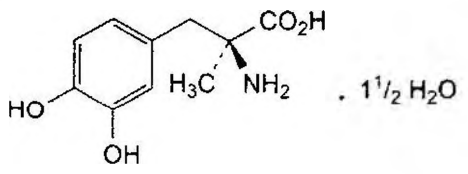
Tá dược.

Nhãn

Trên nhãn quy định độ nhớt biểu kiến tính theo milipascal giây.

METHYLDOPA

Methyldopum



$C_{10}H_{13}NO_4.1½H_2O$ P.t.J: 238,2

Methyldopa là acid (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylpropanoic ngậm 1,5 phân tử nước (L-methyldopa sesquihydrat), phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{10}H_{13}NO_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc trắng ngà hay tinh thể không màu hoặc gần như không màu. Khó tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %, dễ tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng.

Định tính

Chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

Nhóm II: A, C.

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

B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Tạp chất đồng phân đối quang.

C. Hòa tan một lượng tương đương với 2,20 g chế phẩm khan trong *dung dịch nhôm clorid (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Góc quay cực riêng của dung dịch thu được phải từ -28,0° đến -25,0° (Phụ lục 6.4).

Màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch không được có màu đậm màu hơn màu của dung dịch màu mẫu VN_6 hoặc N_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 100 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* bằng cách đun nóng. Thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)*. Dung dịch phải chuyển sang màu vàng khi thêm không quá 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*.

Độ hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng 230 nm đến 350 nm có một hấp thụ cực đại ở bước sóng 280 nm. Giá trị A (1 %, 1 cm) ở 280 nm phải từ 122 đến 137, tính theo chế phẩm khan.

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan riêng biệt 0,200 g *đồng acetat (TT)* và 0,387 g *N,N-dimethyl-L-phenylalanin (TT)* trong *nước*; trộn 2 dung dịch thu được và ngay lập tức điều chỉnh đến pH 4,3 bằng *acid acetic (TT)*; thêm 50 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*, trộn đều và lọc.

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2 mg methyldopa racemic chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh là các hạt hình cầu *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cân bằng cột bằng pha động trong khoảng 2 h. Nếu cần giảm nồng độ của *methanol (TT)* để pic của D-methyldopa tách hoàn toàn khỏi pic âm xuất hiện khoảng 6 min.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của L-methyldopa.
Thời gian lưu tương đối so với L-methyldopa (thời gian lưu khoảng 14 min): D-methyldopa 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 D-methyldopa và pic của L-methyldopa ít nhất là 5,0.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
D-methyldopa (tạp chất D): Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Ghi chú:
Tạp chất D: Acid (2*R*)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylpropanoic (D-methyldopa).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Methanol - Dung dịch đệm phosphat 0,1 M pH 3,0* (15 : 85).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan methyldopa chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B và C) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *di-isobutyl octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm) hình cầu có kích thước lỗ xốp 8 nm.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của methyldopa.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo methyldopa chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất A, B và C.
Thời gian lưu tương đối so với methyldopa (thời gian lưu khoảng 5 min): Tạp chất A khoảng 1,9; tạp chất B khoảng 4,3; tạp chất C khoảng 4,9.
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 B và pic tạp chất C ít nhất là 2,0.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B với 2,6; nhân diện tích pic của tạp chất C với 1,3.
Tạp chất A, B, C: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, 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 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
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 (2*S*)-2-amino-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-methylpropanoic (3-methoxymethyldopa).
Tạp chất B: Acid (2*S*)-2-amino-3-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropanoic.
Tạp chất C: Acid (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methylpropanoic.

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Dùng 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 6. Dùng 1 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Từ 10,0 % đến 13,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,20 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 0,180 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic băng (TT)*, đun nóng nếu cần. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 21,12 mg $C_{10}H_{13}NO_4$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống tăng huyết áp.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN METHYLDOPA
Tabellae Methyldopi

Là viên nén chứa methyldopa.
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 methyldopa, $C_{10}H_{13}NO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Độ hòa tan, phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng 230 nm đến 350 nm có hấp thụ cực đại ở khoảng 280 nm.
B. Cân một lượng bột viên tương ứng với 10 mg methyldopa, thêm vài giọt *dung dịch ninhydrin 2 % trong ethanol 96 %*, đun nóng, dần dần xuất hiện màu đỏ tía sẫm.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,05 mg methyldopa/ml. Pha dung dịch methyldopa chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ chính xác khoảng 0,05 mg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch ở bước sóng 280 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng.
Tính hàm lượng methyldopa, $C_{10}H_{13}NO_4$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{10}H_{13}NO_4$ của dung dịch chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng methyldopa so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

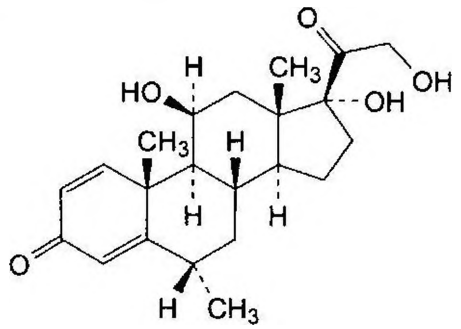
Định lượng
Dung dịch sắt (II) tartrat: Hòa tan 1 g *sắt (II) sulfat (TT)*, 2 g *natri kali tartrat (TT)* và 100 mg *natri metabisulfit (TT)* trong *nước* vừa đủ 100 ml. Pha trước khi dùng.
Dung dịch đệm: Hòa tan 50 g *amoni acetat (TT)* trong 1000 ml *ethanol 20 % (TT)*. Điều chỉnh tới pH 8,5 với *dung dịch amoniac 6 M (TT)*.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg methyldopa vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)*, lắc trong 15 min, thêm *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)* đến định mức. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch methyldopa chuẩn trong *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)* có nồng độ chính xác khoảng 1 mg/ml.
Cách tiến hành: Lấy 5,0 ml dung dịch thử cho vào bình định mức 100 ml, thêm 5 ml *dung dịch sắt (II) tartrat*, pha loãng với dung dịch đệm đến định mức, lắc đều. Tiến hành tương tự với 5,0 ml dung dịch chuẩn. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 520 nm, trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là hỗn hợp 5 ml *nước* và 5 ml *dung dịch sắt (II) tartrat*, pha loãng với dung dịch đệm vừa đủ 100,0 ml.
Tính hàm lượng methyldopa, $C_{10}H_{13}NO_4$, trong viên dựa vào các độ hấp thụ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{10}H_{13}NO_4$ của dung dịch chuẩn.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng
125 mg và 250 mg.

METHYLPREDNISOLON
Methylprednisolonum



$C_{22}H_{30}O_5$ P.t.l: 374,5

Methylprednisolon là 11,17,21-trihydroxy-6α-methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{22}H_{30}O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh đa hình trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %, ít tan trong aceton và diclorometan.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.
Nhóm II: 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 methylprednisolon chuẩn. Nếu hai phổ không phù hợp thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong một lượng nhỏ nhất *aceton (TT)*, bốc hơi trên cách thủy đến khô và lấy các cắn ghi phổ mới.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel F_{254}.
Dung môi khai triển:
Dung môi I: *Dicloromethan - ether - methanol - nước* (77 : 15 : 8 : 1,2).
Dung môi II: *Ether - toluen - butanol đã bão hòa nước* (80 : 15 : 5).
Dung môi pha mẫu: Dicloromethan - methanol (9 : 1).
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg methyl prednisolon chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg hydrocortison chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và thêm dung dịch đối chiếu (1) vừa đủ 10 ml.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký lần lượt trong dung môi I, dung môi II cho đến khi mỗi dung môi đi được 15 cm. Sau khi 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 phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước. Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)*, sấy ở nhiệt độ 120 °C trong 10 min hoặc đến khi hiện vết. Để nguội, quan sát dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về màu dưới ánh sáng ban ngày và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại, 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 2 vết tách rõ rệt.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel F_{254}.
Dung môi khai triển: Ether - toluen - butanol đã bão hòa nước (85 : 10 : 5).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 25 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Pha loãng 2 ml dung dịch này thành 10 ml bằng *dicloromethan (TT)*.
Dung dịch thử (2): Lấy 0,4 ml dung dịch A vào một ống nghiệm dài 100 mm, đường kính 20 mm có nút mài hoặc có nắp bằng polytetrafluoroethylen. Bốc hơi dung môi bằng cách đun nóng nhẹ dưới một luồng khí nitơ. Thêm 2 ml *dung dịch acid acetic băng 15 %* (tt/tt) và 50 mg *natri bismuthat (TT)*. Đậy nắp ống nghiệm và lắc hỗn dịch trong 1 h (tránh ánh sáng). Thêm tiếp 2 ml *dung dịch acid acetic băng 15 %* (tt/tt) và lọc vào một bình gạn dung tích 50 ml, rửa phễu lọc 2 lần, mỗi lần 5 ml *nước*. Lắc dịch lọc với 10 ml *dicloromethan (TT)*. Rửa lớp dicloromethan với 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, sau đó bằng *nước* 2 lần, mỗi lần với 5 ml. Loại nước bằng *natri sulfat khan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg methyl prednisolon chuẩn trong *methanol (TT)* và thêm *methanol (TT)* vừa đủ 5 ml (dung dịch B). Pha loãng 2 ml dung dịch này thành 10 ml bằng *dicloromethan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Tiến hành như với dung dịch thử (2) nhưng thay 0,4 ml dung dịch A bằng 0,4 ml dung dịch B.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1); 10 µl dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm, để khô bản mỏng ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và (2) phải phù hợp về vị trí và kích thước với các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2) tương ứng. Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)*, sấy ở nhiệt độ 120 °C trong 15 min. Để nguội, quan sát dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và (2) phải phù hợp về màu dưới ánh sáng ban ngày và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm, vị trí và kích thước với các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2) tương ứng. Các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2) có giá trị R_f cao hơn hẳn giá trị R_f của các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).
D. Thêm khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml *acid sulfuric (TT)* và lắc để hòa tan. Quan sát trong 5 min, xuất hiện màu đỏ đậm. Khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm có huỳnh quang màu đỏ nâu. Đổ dung dịch thu được vào 10 ml *nước* và lắc đều, màu nhạt dần và có huỳnh quang màu vàng chanh dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm.

Góc quay cực riêng
Từ +79,0° đến +86,0°, 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).
Pha động A: Lấy 250 ml *acetonitril (TT)* vào một bình định mức 1000 ml, thêm 700 ml *nước*, trộn đều và để yên đến khi dung dịch cân bằng và thêm *nước* đến vạch, trộn đều.
Pha động B: *Acetonitril (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril - methanol* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 2 mg methylprednisolon chuẩn và 2 mg betamethason chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 45 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 2,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành chạy sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Tiến hành
0	100	0	Đẳng dòng
15	100	0	Bắt đầu gradient tuyến tính
40	0	100	Kết thúc sắc ký, quay về 100 % pha động A
41	100	0	Bắt đầu cân bằng với pha động A
46 = 0	100	0	Kết thúc cân bằng, bắt đầu quá trình chạy sắc ký tiếp theo

Cân bằng cột bằng pha động B ít nhất trong 30 min, sau đó với pha động A trong 5 min. Với các lần chạy sắc ký tiếp theo, cân bằng như mô tả trong bảng từ phút thứ 40 đến phút thứ 46. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu bằng ít nhất 50 % của thang đo.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, thời gian lưu của methylprednisolon vào khoảng 11,5 min và của betamethason vào khoảng 12,5 min; phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic tương ứng với methylprednisolon và betamethason ít nhất là 1,5; điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động A nếu cần.
Tiến hành sắc ký hỗn hợp đồng thể tích acetonitril - methanol là mẫu trắng, dung dịch đối chiếu và dung dịch thử.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Bất kỳ pic nào ngoài pic chính không được có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).
Tổng diện tích của các pic, trừ pic chính, không được lớn hơn hai lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2 %).
Bỏ qua các pic của mẫu trắng và các pic có diện tích pic nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 100 °C đến 105 °C).

Định lượng
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và thêm *ethanol 96 % (TT)* thành 100,0 ml. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được (Phụ lục 4.1) ở bước sóng cực đại 243 nm, dùng mẫu trắng là *ethanol 96 % (TT)*.
Tính hàm lượng $C_{22}H_{30}O_5$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 395 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 243 nm.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Corticosteroid.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, viên nén.

VIÊN NÉN METHYLPREDNISOLON
Tabellae Methylprednisoloni

Là viên nén chứa methylprednisolon.
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 methylprednisolon, $C_{22}H_{30}O_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Lấy một lượng bột viên tương ứng với 50 mg methylprednisolon, chiết bằng 100 ml *cloroform (TT)*, lọc lấy dịch chiết và bay hơi đến khô. Cắn thu được làm các phép thử sau:
A. Phổ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của methylprednisolon.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel F_{254}.
Dung môi khai triển:
Dung môi I: *Dicloromethan - ether - methanol - nước* (77 : 15 : 8 : 1,2).
Dung môi II: *Ether - toluen - butanol đã bão hòa nước* (80 : 15 : 5).
Dung môi hòa mẫu: Dicloromethan - methanol (9 : 1).
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg cắn trong dung môi hòa mẫu và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg methylprednisolon chuẩn trong dung môi hòa mẫu và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg hydrocortison chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và thêm dung dịch đối chiếu (1) vừa đủ 10 ml.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký lần lượt trong dung môi I, dung môi II, mỗi dung môi chạy 15 cm. Sau khi 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 phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước. Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)*, sấy ở nhiệt độ 120 °C trong 10 min hoặc cho đến khi các vết xuất hiện. Để nguội, quan sát dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.
Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về màu dưới ánh sáng ban ngày và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại (365 nm), 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 2 vết tách rõ rệt.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Dicloromethan - ether - methanol - nước (77 : 15 : 8 : 1,2).
Dung môi hòa mẫu: Cloroform - methanol (9 : 1).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 20 mg methylprednisolon với 2 ml dung môi hòa mẫu trong 15 min. Ly tâm và lấy dịch trong.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng một thể tích dung dịch thử thành 50 thể tích bằng dung môi hòa mẫu.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch đối chiếu (1) thành 4 thể tích bằng dung môi hòa mẫu.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 1 mg hydrocortison trong hỗn hợp gồm 0,1 ml dung dịch thử và 0,9 ml *methanol (TT)*.
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 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 kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử cũng không được đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2 %) và không có quá một vết như vậy đậm hơn vết 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 của dung dịch đối chiếu (3) có 2 vết chính gần nhau nhưng tách rời nhau.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, 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). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 256 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng methylprednisolon, $C_{22}H_{30}O_5$, đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 400 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 256 nm.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng methylprednisolon so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

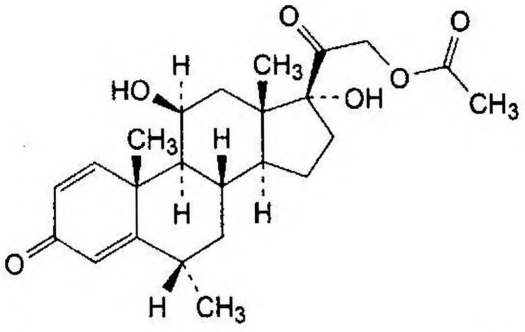
Định lượng
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 10 mg methylprednisolon, lắc với 10 ml *nước* và chiết bằng *cloroform (TT)* với các lượng 100 ml, 50 ml, 50 ml, 40 ml. Rửa mỗi dịch chiết với cùng một lượng 10 ml *nước*. Gộp các dịch chiết, lọc và pha loãng thành 250 ml bằng *cloroform (TT)*. Hút chính xác 25 ml dung dịch thu được và bay hơi đến khô. Hòa tan cắn trong *ethanol không có aldehyd (TT)* để được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 390 µg đến 410 µg trong 10 ml. Tiến hành định lượng bằng phương pháp Định lượng các steroid bằng tetrazolium (Phụ lục 10.8).

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Corticosteroid.

Hàm lượng thường dùng
2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg.

METHYLPREDNISOLON ACETAT
Methylprednisoloni acetas



$C_{24}H_{32}O_6$ P.t.l: 416,5

Methylprednisolon acetat là 11β,17-dihydroxy-6α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat, phải chứa từ 97,0 đến 103,0 % $C_{24}H_{32}O_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong aceton và ethanol 96 %.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, B.
Nhóm II: 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 methylprednisolon acetat chuẩn. Nếu hai phổ có sự khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong thể tích tối thiểu *aceton (TT)*, bốc hơi đến khô trên cách thủy, lấy các cắn ghi phổ lại.

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi khai triển: Butanol - toluen - ether (5 : 10 : 85).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 9) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg methylprednisolon acetat chuẩn trong hỗn hợp gồm *methanol - methylen clorid* (1 : 9) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg prednisolon acetat chuẩn và 10 mg methylprednisolon acetat chuẩn trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 9) và pha loãng thành 10 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 15 cm, lấy bản mỏng ra, để 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 giống về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)*, sấy ở nhiệt độ 120 °C trong 10 min hay đến khi xuất hiện vết, để nguội và quan sát dưới ánh sáng thường và tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về màu sắc dưới ánh sáng thường và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại, 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 dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết có thể không tách hoàn toàn khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi khai triển: Nước - methanol - ether - methylen clorid (1,2 : 8 : 15 : 77).

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

Dung dịch thử (2): Lấy 2 ml dung dịch A cho vào một ống thủy tinh dung tích 15 ml, có nút mài hay có nắp polytetrafluoroethylen. Thêm 10 ml dung dịch *kali hydrocarbonat bão hòa trong methanol (TT)* và ngay lập tức cho luồng khí nitrogen đi qua dung dịch khoảng 5 min, đậy nắp. Đun nóng trong cách thủy ở nhiệt độ 45 °C, tránh ánh sáng, trong 1 h. Để nguội.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Chuẩn bị giống dung dịch thử (2) nhưng thay 2 ml dung dịch A bằng 2 ml dung dịch B.

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 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của các dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết trên sắc ký đồ của các dung dịch đối chiếu tương ứng.

Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)*, sấy ở nhiệt độ 120 °C trong 10 min hay đến khi xuất hiện vết, để nguội và quan sát dưới ánh sáng thường và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của các dung dịch thử phải giống về màu sắc dưới ánh sáng thường và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại, vị trí và kích thước với vết trên sắc ký đồ của các dung dịch đối chiếu tương ứng. Các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2) có R_f thấp hơn hẳn R_f của các vết trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).

D. Cho khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml *acid sulfuric (TT)* và lắc để hòa tan. Trong vòng 5 min, màu đỏ đậm xuất hiện. Khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm dung dịch có huỳnh quang nâu đỏ. Đổ dung dịch này vào 10 ml *nước* và lắc đều, màu bị nhạt đi và có huỳnh quang vàng xanh khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại 365 nm.

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

Góc quay cực riêng

Từ + 97° đến + 105°, 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 để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trong bình định mức 1000 ml, trộn 260 ml *tetrahydrofuran (TT)* với 700 ml *nước*, để yên cho cân bằng, thêm *nước* đến vạch và lắc đều.

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong 5 ml *tetrahydrofuran (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 4 mg methylprednisolon acetat chuẩn và 4 mg dexamethason acetat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:
Cân bằng cột khoảng 45 min với pha động. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu không dưới 50 % thang đo.
Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, thời gian lưu của pic methylprednisolon acetat khoảng 43 min và của pic dexamethason acetat khoảng 57 min. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic methylprednisolon acetat và pic dexamethason acetat ít nhất là 6,5. Nếu cần điều chỉnh nồng độ nước trong pha động.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của pic chính.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (1,0 %).
Bỏ qua các pic tương ứng với pic của dung môi và pic có diện tích nhỏ hơn 0,025 lần diện tích pic 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).

Định lượng
Hòa tan 0,100 g 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 100,0 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 243 nm. Tính hàm lượng $C_{24}H_{32}O_6$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 355 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở 243 nm.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Corticosteroid.

Chế phẩm
Thuốc tiêm

THUỐC TIÊM METHYLPREDNISOLON ACETAT
Injectio Methylprednisoloni acetas

Là hỗn dịch vô khuẩn của methylprednisolon acetat trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm được pha chế vô khuẩn. 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:

Hàm lượng methylprednisolon acetat, $C_{24}H_{32}O_6$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Hỗn dịch màu trắng, lắng xuống khi để yên nhưng phân tán dễ dàng khi lắc. Khi kiểm tra dưới kính hiển vi, các tiểu phân có dạng tinh thể và hiếm có tiểu phân có kích thước lớn hơn 20 µm.

Định tính
Pha loãng một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 0,1 g methylprednisolon acetat thành 5 ml với *nước*. Ly tâm và bỏ lớp nước phía trên. Rửa cắn 5 lần, mỗi lần với 5 ml *nước* bằng cách phân tán cắn trong *nước*, ly tâm và bỏ dịch rửa. Cắn thu được, sau khi sấy ở 105 °C trong 3 h, làm các phép thử sau:
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ đối chiếu của methylprednisolon acetat.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Kieselguhr G. Thấm bản mỏng bằng cách đặt bản mỏng vào trong một bình sắc ký có chứa một lớp mỏng hỗn hợp dung môi *aceton - formamid* (9 : 1), để dung môi thấm lên hết bản mỏng, lấy bản mỏng ra để bay hơi dung môi và dùng trong vòng 2 h.
Dung môi khai triển: *Cloroform*.
Dung môi hòa mẫu: Cloroform - methanol (9 : 1).
Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg cắn trong 10 ml dung môi hòa mẫu.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch methylprednisolon acetat chuẩn 0,25 % trong dung môi hòa mẫu.
Dung dịch đối chiếu (2): Hỗn hợp đồng thể tích dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1)
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên sao cho chiều triển khai sắc ký cùng chiều với chiều thấm bản mỏng. Sau khi lấy bản mỏng ra, để bay hơi dung môi ngoài không khí, sấy ở 120 °C trong 15 min và phun lên bản mỏng còn nóng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)*. Sấy ở 120 °C trong 10 min hoặc cho đến khi các vết xuất hiện. Để nguội rồi quan sát bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.
Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, kích thước và màu dưới ánh sáng ban ngày và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại (365 nm), với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) là một vết đơn.

pH
Từ 3,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *n-Clorobutan - n-clorobutan bão hòa nước - tetrahydrofuran - methanol - acid acetic băng* (475 : 475 : 70 : 35 : 30).
Dung dịch chuẩn nội: Cân 0,12 g prednison chuẩn vào bình định mức 20 ml, thêm 0,6 ml *acid acetic băng (TT)*, trộn đều. Thêm chậm *cloroform (TT)*, vừa thêm vừa lắc siêu âm đến khi hòa tan và thêm *cloroform (TT)* đến định mức.
Dung dịch thử: Lắc hỗn dịch chế phẩm cho đồng nhất, hút một lượng tương đương với 40 mg methylprednisolon

acetat vào bình định mức 25 ml. Thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội, thêm *cloroform (TT)* đến định mức, lắc 15 min hoặc đến khi lớp nước trong. Hút 4,0 ml lớp cloroform, thêm 30 ml *cloroform (TT)* và 0,4 g *natri sulfat khan (TT)*, lắc 5 min và dùng dịch trong.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg methylprednisolon acetat chuẩn vào một bình định mức 100 ml, thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội, thêm *cloroform (TT)* vừa đủ đến vạch.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh A (5 µm đến 10 µm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra khả năng thích hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, thời gian lưu tương đối là khoảng 1,3 với prednison và 1,0 với methylprednisolon acetat. Độ phân giải giữa hai pic không nhỏ hơn 2,5 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic thu được giữa các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng methylprednisolon acetat, $C_{24}H_{32}O_6$, có trong chế phẩm dựa vào tỉ số giữa chiều cao (hoặc diện tích) pic methylprednisolon acetat so với chiều cao (hoặc diện tích) pic prednison thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{32}O_6$ trong methylprednisolon acetat chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30 °C. Không được để đông lạnh.

Loại thuốc

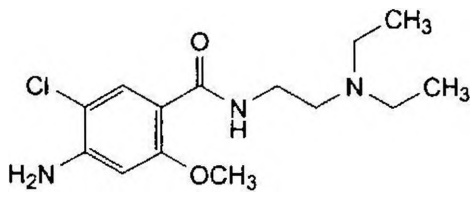
Corticosteroid.

Hàm lượng thường dùng

20 mg/ml, 40 mg/ml, 80 mg/ml.

METOCLOPRAMID

Metoclopramidum



$C_{14}H_{22}ClN_3O_2$ P.t.l: 299,8

Metoclopramid là 4-amino-5-cloro-N-[2-(diethylamino) ethyl]-2-methoxybenzamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101 % $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột mịn, đa hình, màu trắng hoặc gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong dicloromethan, hơi tan đến 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.

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

B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 145 °C đến 149 °C (Phụ lục 6.7).

C. Trong phần Tạp chất liên quan, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm, trước khi phun dung dịch dimethylaminobenzaldehyd, vết chính trên sắc đồ của dung dịch thử (1) phải giống về vị trí, kích thước với vết chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong 25 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không đậm hơn màu mẫu V_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - dioxan - methanol - dicloromethan (2 : 10 : 14 : 90).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 40 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 0,160 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg metoclopramid chuẩn và 10 mg sulpirid chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg *N,N-diethyl-ethan-1,2-diamin (TT)* trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 25 ml bằng *methanol (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai bản mỏng đến khi dung môi đi được 12 cm. Để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm (phép thử định tính C). Phun *dung dịch dimethylaminobenzaldehyd (TT_1)*. Để khô ngoài không khí. Bất cứ vết phụ nào trên sắc đồ của dung dịch thử (2) đều không được đậm màu hơn vết chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc đồ của dung dịch đối chiếu (1) cho hai vết tách rõ ràng.

B. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 700 ml *nước*. Thêm 0,2 ml *N,N-dimethyloctylamin (TT)* và điều chỉnh pH về 4,0 bằng *dung dịch acid phosphoric*

loãng (TT), pha loãng với *nước* thành 1000 ml, thêm 250 ml *acetonitril (TT)* và trộn đều.
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 0,2 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg tạp chất chuẩn A của metoclopramid trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Trộn 1,0 ml dung dịch thu được với 0,1 ml dung dịch thử và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 240 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của các pic chính bằng ít nhất 50 % chiều cao của thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (2) độ phân giải giữa hai pic chính ít nhất là 2,0.
Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch thử. Ghi sắc đồ của dung dịch thử trong khoảng thời gian bằng 8 lần thời gian lưu của metoclopramid.
Giới hạn: Trên sắc đồ của dung dịch thử:
Diện tích của bất cứ pic phụ nào ngoài pic chính đều không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %) và tổng diện tích của các pic phụ đó không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,6 %).
Bỏ qua các pic với diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (1).
Ghi chú:
Tạp chất A: 4-(acetylamino)-5-cloro-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxybenzamid.

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 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 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

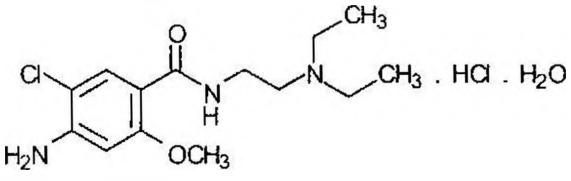
Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan (TT)*, thêm 5 ml *anhydrid acetic (TT)*. Định lượng bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 29,98 mg $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Phòng và chống nôn.

METOCLOPRAMID HYDROCLORID
Metoclopramidi hydrochloridum



$C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl.H_2O$ P.t.l: 354,3

Metoclopramid hydroclorid là 4-amino-5-cloro-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxybenzamid hydroclorid monohydrat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh hoặc tinh thể trắng hoặc gần như trắng. Rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, hơi tan trong diclorometan.
Nhiệt độ nóng chảy khoảng 183 °C, kèm theo phân hủy.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, B, D.
Nhóm II: B, C, D, E.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của metoclopramid hydroclorid chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dạng viên nén (đĩa halid), dùng *kali clorid (TT)*.
B. pH của dung dịch S (xem mục Độ trong và màu sắc của dung dịch) từ 4,5 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).
C. Ở phần Tạp chất liên quan, quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng tử ngoại trước khi phun *dung dịch dimethyl aminobenzaldehyd (TT_1)*, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải giống về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
D. Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 2 ml với *nước*. Dung dịch phải cho phản ứng định tính (A) của clorid (Phụ lục 8.1).
E. Hòa tan khoảng 2 mg chế phẩm trong 2 ml *nước*. Dung dịch phải cho phản ứng định tính của amin thơm bậc nhất (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 dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

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

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel HF_{254}.
Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - dioxan - methanol - dicloromethan (2 : 10 : 14 : 90).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,40 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml với *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg metoclopramid hydroclorid chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5 ml dung dịch thử (1) thành 100 ml với *methanol (TT)*. Pha loãng 1 ml dung dịch này thành 10 ml với *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg *N,N-diethylethylendiamin (TT)* trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 50 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 12 cm. Lấy bản mỏng ra để khô 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 (1) không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Phun *dung dịch p-dimethylaminobenzaldehyd (TT_1)*. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) mà không quan sát thấy dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8)
Lấy 12 ml dung dịch S, tiến hành theo phương pháp 1.
Dùng *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Từ 4,5 % đến 5,5 % (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
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và 50 ml *ethanol 96 % (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Tiến hành phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tiêu thụ giữa hai điểm uốn của đường chuẩn độ.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 33,63 mg $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$.HCl.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Phòng và chống nôn.

Chế phẩm
Viên nén, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM METOCLOPRAMID
Injectio Metoclopramidi

Là dung dịch vô khuẩn của metoclopramid hydroclorid trong nước để pha tiêm. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng metoclopramid, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

Định tính
A. Trong mục Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải có pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic metoclopramid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Lấy một thể tích thuốc tiêm tương ứng với 50 mg metoclopramid, thêm 5 ml *nước* và 5 ml *dung dịch 4-dimethylaminobenzaldehyd 1 % trong acid hydrocloric 1 M* xuất hiện màu cam vàng.

pH
Từ 2,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)
Không được quá 2,5 EU trong 1 mg metoclopramid.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 2,7 g *natri acetat (TT)* trong 500 ml *nước*, thêm 500 ml *acetonitril (TT)*, 2 ml *dung dịch tetramethylamoni hydroxyd 25 %*, điều chỉnh tới pH 6,5 bằng *acid acetic băng (TT)*, lắc đều, lọc.
Dung dịch thử: Lấy chính xác một thể tích thuốc tiêm tương đương với 40 mg metoclopramid vào bình định mức 100 ml, thêm *dung dịch acid phosphoric 0,01 M* đến định mức, lắc đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *dung dịch acid phosphoric 0,01 M*.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 45 mg metoclopramid hydroclorid chuẩn vào một bình định mức 100 ml, hòa tan bằng *dung dịch acid phosphoric 0,01 M* và pha loãng đến định mức với cùng dung môi, lắc đều. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *dung dịch acid phosphoric 0,01 M*.

Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm đến 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 305 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic metoclopramid không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 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 $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$ trong thuốc tiêm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$ của metoclopramid hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống nôn.

Hàm lượng thường dùng
Ống 10 mg/2 ml. Hàm lượng tính theo metoclopramid.

VIÊN NÉN METOCLOPRAMID
Tabellae Metoclopramidi

Là viên nén chứa metoclopramid 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 metoclopramid, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong mục Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải có pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic metoclopramid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Lấy một lượng bột viên có chứa khoảng 50 mg metoclopramid, thêm 5 ml *nước*, lắc kỹ, lọc, thêm vào dịch lọc 5 ml *dung dịch 4-dimethylaminobenzaldehyd 1 % trong acid hydrocloric 1 M*, màu cam vàng tạo thành.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch thử: Lấy một phần môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với *nước*, nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch metoclopramid hydroclorid chuẩn trong *nước* có nồng độ metoclopramid tương đương với nồng độ của dung dịch thử.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại khoảng 309 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *nước*. Tính hàm lượng metoclopramid, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$ của metoclopramid hydroclorid chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng metoclopramid, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, 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: Hòa tan 2,7 g *natri acetat (TT)* trong 500 ml *nước*, thêm 500 ml *acetonitril (TT)*, 2 ml *dung dịch tetramethylamoni hydroxyd 25 %*, điều chỉnh tới pH 6,5 bằng *acid acetic băng (TT)*, lắc đều, lọc.
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 ứng với khoảng 40 mg metoclopramid vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml *dung dịch acid phosphoric 0,01 M*, lắc siêu âm trong 5 min, để nguội, thêm *dung dịch acid phosphoric 0,01 M* đến định mức, lắc đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *dung dịch acid phosphoric 0,01 M*.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 45 mg metoclopramid hydroclorid chuẩn vào một bình định mức 100 ml, hòa tan bằng *dung dịch acid phosphoric 0,01 M* và pha loãng đến định mức với cùng dung môi, lắc đều. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *dung dịch acid phosphoric 0,01 M*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 305 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic metoclopramid không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng metoclopramid, $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{22}ClN_3O_2.HCl$ của metoclopramid hydroclorid chuẩn.

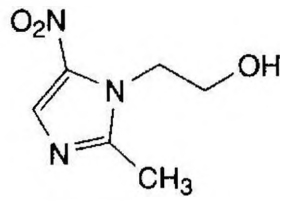
Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Phòng và chống nôn.

Hàm lượng thường dùng
5 mg, 10 mg. Hàm lượng tính theo metoclopramid.

METRONIDAZOL

Metronidazolum



$C_6H_9N_3O_3$ P.t.l: 171,2

Metronidazol là 2-(2-methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)-ethanol; phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_6H_9N_3O_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi vàng. Khó tan trong nước, trong aceton, ethanol 96 % và trong 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 metronidazol chuẩn.

B. Nhiệt độ nóng chảy: 159 °C đến 163 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Phổ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 230 nm đến 350 nm (Phụ lục 4.1) có một cực đại hấp thụ tại 277 nm và một cực tiểu tại 240 nm. Độ hấp thụ riêng tại cực đại hấp thụ từ 365 đến 395.

D. Lấy khoảng 10 mg chế phẩm, thêm 10 mg *bột kẽm (TT)*, 1 ml *nước* và 0,25 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*. Đun nóng trên cách thủy trong 5 min. Để nguội. Dung dịch thu được cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu số II (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu VL_6 (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 trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: *Methanol - dung dịch kali dihydrophosphat 0,01 M* (30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,05 g chế phẩm trong pha động 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 bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 5,0 mg tạp chất chuẩn A của metronidazol (2-methyl-4-nitroimidazol) trong pha động, thêm 10,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100,0 ml với pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

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 tại bước sóng 315 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu tương đối so với metronidazol (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất A khoảng 0,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic metronidazol và pic tạp chất A ít nhất là 2,0.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic metronidazol.

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

Diện tích bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Tổng diện tích các pic phụ không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (0,01 %).

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm 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 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C; 3 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 0,150 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 17,12 mg $C_6H_9N_3O_3$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng khuẩn.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm truyền.

THUỐC TIÊM TRUYỀN METRONIDAZOL
Infusio Metronidazoli

Là dung dịch vô khuẩn của metronidazol 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 metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu đến màu vàng nhạt.

Định tính
Lắc một thể tích thuốc tiêm tương ứng 0,1 g metronidazol với 9 g *natri clorid (TT)* trong 5 min, rồi thêm 20 ml *aceton (TT)* và lắc 5 min. Để yên cho tách lớp, lấy lớp dưới đem cách thủy đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn phải phù hợp với phổ hồng ngoại của metronidazol chuẩn hoặc phổ hồng ngoại đối chiếu của metronidazol.

pH
4,5 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - dung dịch kali dihydrophosphat 0,01 M (30 : 70).
Dung dịch thử: Lấy chính xác một lượng thể tích chế phẩm và pha loãng bằng pha động để được dung dịch có nồng độ metronidazol 0,1 %.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,0005 % 2-methyl-5-nitroimidazol chuẩn trong pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Chứa 0,00050 % 2-methyl-5-nitroimidazol chuẩn trong dung dịch thử.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm) (cột Spherisorb ODS là thích hợp).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 315 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch thử trong khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic metronidazol.
Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2), điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic 2-methyl-5-nitroimidazol bằng khoảng 50 % thang đo. Đo chiều cao (a) của pic 2-methyl-5-nitroimidazol và chiều cao (b) là phần thấp nhất của đường cong giữa pic 2-methyl-5-nitroimidazol và pic metronidazol. Phép thử chỉ có giá trị khi a lớn hơn 10b.
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính không được lớn hơn diện tích của pic 2-methyl-5-nitroimidazol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Nitrit
Dung dịch thử: Lấy một thể tích thuốc tiêm tương ứng với 2,5 mg metronidazol, thêm 40 ml *nước*, 2 ml *dung dịch acid sulfanilic (TT)*, 2 ml *dung dịch acid aminonaphtalensulfonic (TT)* và thêm *nước* đến 50 ml. Để yên ở nhiệt độ phòng trong 1 h.
Dung dịch đối chiếu: Thay thể tích thuốc tiêm bằng 1 ml *dung dịch nitrit chuẩn 20 phần triệu (TT)* rồi tiến hành như phần dung dịch thử.
Dung dịch mẫu trắng: Thay thể tích thuốc tiêm bằng 1 ml *nước* và tiến hành như phần dung dịch thử.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch đối chiếu và dung dịch thử ở bước sóng cực đại 524 nm. Độ hấp thụ của dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

Nội độc tố vi khuẩn
Pha loãng một thể tích chế phẩm (nếu cần) trong *nước BET* để thu được dung dịch có nồng độ 5 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ nội độc tố giới hạn của dung dịch A là 3,5 IU/ml. Tiến hành thử nghiệm sử dụng giá trị pha loãng cực đại của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat sử dụng trong thử nghiệm (Phụ lục 13.2).

Định lượng
Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 50 mg metronidazol vào bình định mức 100 ml, pha loãng đến 100 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 250,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 277 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, theo A (1 %, 1 cm), lấy 375 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 277 nm.

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

Loại thuốc
Thuốc kháng khuẩn, thuốc chống động vật nguyên sinh.

Hàm lượng thường dùng
500 mg/100 ml.

VIÊN NÉN METRONIDAZOL
Tabellae Metronidazoli

Là viên nén chứa metronidazol.
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 metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Cân một lượng bột chế phẩm tương ứng với khoảng 0,3 g metronidazol cho vào một bình nón, thêm 20 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, lắc vài phút, lọc. Tiến hành pha loãng dịch lọc trong *dung dịch acid sulfuric 0,5 % trong methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ 20 µg/ml. Đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 200 đến 400 nm. So sánh với dung dịch chuẩn có nồng độ tương đương, được chuẩn bị trong cùng điều kiện. Phổ hấp thụ của dung dịch chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ của dung dịch metronidazol chuẩn.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

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

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 278 nm trong cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch metronidazol chuẩn có nồng độ tương đương, pha trong cùng dung môi.

Yêu cầu: Không được ít hơn 85 % (Q) lượng metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - methanol (80 : 20). Có thể điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng metronidazol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,5 mg/ml.

Dung dịch thử: Cho 10 viên thuốc được nghiền thành bột mịn vào một bình định mức có dung tích phù hợp, thêm vào một lượng *methanol (TT)* để hòa tan, lắc siêu âm khoảng 30 min, pha loãng bằng *methanol (TT)* vừa đủ để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 10 mg/ml. Để yên dung dịch cho tá dược lắng xuống. Hút 5,0 ml lớp dung dịch trong ở trên cho vào bình định mức 100 ml, pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, trộn đều và lọc.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1 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. Hệ số đối xứng thu được từ pic chính metronidazol không được lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trong 6 lần tiêm nhắc lại không được quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng, $C_6H_9N_3O_3$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của metronidazol trong dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_6H_9N_3O_3$ trong metronidazol chuẩn.

Bảo quản

Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng khuẩn.

Hàm lượng thường dùng

200 mg, 400 mg.

VIÊN NÉN METRONIDAZOL VÀ NYSTATIN

Tabellae Metronidazoli et Nystatini

Là viên nén đặt âm đạo chứa metronidazol và nystatin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc đặt" (Phụ lục 1.10) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

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

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - amoniac đậm đặc - nước (70 : 28 : 2 : 4).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 20 mg metronidazol với 10 ml *ethanol (TT)*, lọc và sử dụng dịch lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch của metronidazol chuẩn có nồng độ 2 mg/ml trong *ethanol (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 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, màu sắc và kích thước.

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

C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Methanol - toluen - aceton - amoniac đậm đặc* (10 : 5 : 1 : 1).
Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 100 000 IU nystatin với 10 ml *methanol (TT)*, lọc và sử dụng dịch lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch nystatin chuẩn có nồng độ 10 000 IU/ml trong *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 khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để 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 phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).
Dùng 100 mg bột thuốc, sấy trong chân không ở 60 °C trong 3 h.

Định lượng
Định lượng metronidazol
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Methanol - nước* (20 : 80). Có thể điều chỉnh tỉ lệ, nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng metronidazol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,25 mg/ml.
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 25 mg metronidazol vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động và lắc siêu âm để hòa tan. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm đến 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 sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic metronidazol không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metronidazol trong các lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 % .
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_6H_9N_3O_3$ của metronidazol chuẩn.

Định lượng nystatin
Chú ý tránh ánh sáng trong quá trình định lượng.
Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 200 000 IU nystatin vào bình định mức 50 ml, thêm *dimethylformamid (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc mạnh trong 1 h. Ly tâm lấy dịch trong. Pha loãng dung dịch thu được bằng dung dịch đệm số 19 để thu được các dung dịch làm việc.
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).

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

Loại thuốc
Chống nấm.

Hàm lượng thường dùng
Metronidazol 500mg.
Nystatin 100 000 IU.

VIÊN NÉN METRONIDAZOL VÀ SPIRAMYCIN
Tabellae Metronidazoli et Spiramycini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa metronidazol và spiramycin.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu chung trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng spiramycin, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong mục Định lượng metronidazol, 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 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn metronidazol.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silicagel* GF_{254}, hoạt hóa ở 110 °C trong 30 min.
Dung môi khai triển: *Ether - methanol - diethylamin* (97 : 1 : 2).
Dung dịch đối chiếu metronidazol: Dung dịch metronidazol chuẩn trong *methanol (TT)* có nồng độ khoảng 4 mg/ml.
Dung dịch đối chiếu spiramycin: Dung dịch spiramycin chuẩn trong *methanol (TT)* có nồng độ tương đương nồng độ spiramycin trong dung dịch thử.
Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên (bỏ lớp bao nếu cần) tương đương với 40 mg metronidazol, thêm 10 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ trong 5 min. Lọc, sử dụng dịch lọc.
Cách tiến hành:
Chấm riêng rẽ lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch *đối chiếu* và dung dịch thử. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi

được khoảng 15 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, dung dịch thử cho 2 vết chính có vị trí, hình dạng và kích thước tương ứng với các vết chính thu được từ dung dịch đối chiếu metronidazol và spiramycin.

C. Cân một lượng bột viên (bỏ lớp bao nếu cần) tương đương với 2 000 000 IU spiramycin, thêm 10 ml *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)* và 25 ml *nước*, lắc đều, lọc. Điều chỉnh dịch lọc đến pH 8 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 50 ml, lắc đều. Lấy 5 ml dung dịch này, thêm 2 ml hỗn hợp *nước - acid sulfuric* (1 : 2), xuất hiện màu nâu.

Độ hòa tan metronidazol (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

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

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Lấy một phần dịch hòa tan sau thời gian hòa tan qui định, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng metronidazol chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để được dung dịch có nồng độ tương đương nồng độ metronidazol trong dung dịch thử.

Định lượng metronidazol hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng với pha động và điều kiện sắc ký như mô tả trong mục định lượng metronidazol.

Từ diện tích các pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_6H_9N_3O_3$ trong metronidazol chuẩn, tính lượng metronidazol trong viên hòa tan so với lượng ghi trên nhãn.

Yêu cầu: Không ít hơn 85 % (Q) lượng metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng

Metronidazol

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - methanol (80 : 20). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch của metronidazol chuẩn trong pha động có nồng độ chính xác khoảng 0,5 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên (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 với 250 mg metronidazol vào bình định mức dung tích 50 ml. Thêm khoảng 35 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm để hòa tan. Thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch. Trộn đều. Lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, hệ số đối xứng của pic metronidazol không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của các lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Tính hàm lượng metronidazol, $C_6H_9N_3O_3$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_6H_9N_3O_3$ trong metronidazol chuẩn.

Spiramycin

Cân 20 viên (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 với 400 000 IU spiramycin vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 70 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm 15 min để hòa tan. Thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc hoặc ly tâm lấy dịch trong, thu được dung dịch thử gốc spiramycin. Tiến hành thử theo Phụ lục 13.9. Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật.

Bảo quản

Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

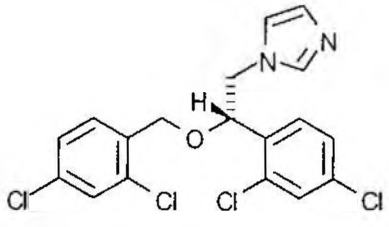
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

125 mg metronidazol và 750 000 IU spiramycin,
250 mg metronidazol và 750 000 IU spiramycin,
Hoặc 250 mg metronidazol và 1 500 000 IU spiramycin.

MICONAZOL

Miconazolum



và đồng phân đối quang

$C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$ P.t.l: 416,1

Miconazol là 1-[(2*RS*)-2-[(2,4-diclorobenzyl)oxy]-2-(2,4-diclorophenyl)ethyl]-1*H*-imidazol, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, đa hình. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong methanol, 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 miconazol chuẩn.

B. Điểm chảy: 83 °C đến 87 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký lớp mỏng.

Dung môi khai triển: Methanol - dioxan - dung dịch amoni acetat (40 : 40 : 20).

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 miconazol chuẩn trong dung môi khai triển, pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 30 mg miconazol chuẩn và 30 mg econazol nitrat chuẩn trong dung môi khai triển, 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 ít nhất 15 cm. Làm khô bản mỏng bằng một luồng không khí ấm trong 15 min. Để bản mỏng vào bình bão hòa hơi iod cho đến khi xuất hiện các vết. Kiểm tra dưới ánh sáng ban ngày, 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 (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải cho hai vết tách ra rõ ràng.

D. Trộn khoảng 30 mg chế phẩm với 300 mg *natri carbonat khan (TT)* trong chén nung, đốt trên ngọn lửa khoảng 10 min. Để nguội, thêm 5 ml *acid nitric loãng (TT)*, lắc kỹ và lọc. Lấy 1 ml dịch lọc, thêm 1 ml *nước*, dung dịch thu được phải cho phản ứng (A) của phép thử định tính ion clorid (Phụ lục 8.1)

Độ trong và màu sắc của dung dịch

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

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V_6 (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: Hòa tan 6,0 g *amoni acetat (TT)* trong hỗn hợp gồm 320 ml *methanol (TT)*, 380 ml *nước* và 300 ml *acetonitril (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 2,5 mg miconazol chuẩn và 2,5 mg econazol nitrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm).

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 235 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành: Ổn định cột bằng pha động trong khoảng 30 min.

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,2 lần thời gian lưu của pic chính.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ không được dưới 50 % của thang đo.

Thời gian lưu của econazol nitrat khoảng 10 min, miconazol khoảng 20 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa econazol nitrat và miconazol ít nhất là 10. Điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ 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 (0,25 %).

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

Bỏ qua pic của dung môi và các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 60 °C; trong chân không; 4 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

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

Cân chính xác khoảng 0,300 g chế phẩm, hòa tan trong 50 ml hỗn hợp gồm 1 thể tích *acid acetic khan (TT)* và 7 thể tích *methyl ethyl keton (TT)*, thêm 0,2 ml *dung dịch naphtholbenzein (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* cho đến khi màu của dung dịch chuyển từ màu vàng da cam sang màu xanh lá.

1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 41,61 mg $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$.

Bảo quản

Trong đồ bao gói kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

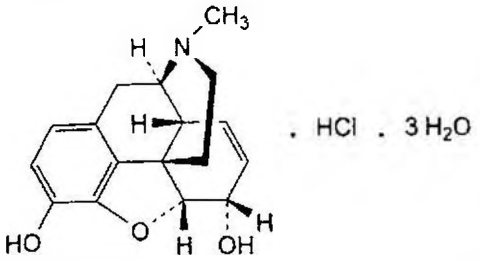
Chống nấm.

Chế phẩm

Kem, gel.

MORPHIN HYDROCLORID

Morphini hydrochloridum



$C_{17}H_{19}NO_3.HCl.3H_2O$ P.t.l: 375,8

Morphin hydroclorid là 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-17-methylmorphinan-3,6α-diol hydroclorid trihydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{17}H_{19}NO_3.HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng hoặc hình kim không màu hoặc khối vuông không màu, lên hoa ngoài không khí khô.

Tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong toluen.

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 morphin hydroclorid trihydrat chuẩn.

B. Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Pha loãng 10,0 ml dung dịch A thành 100,0 ml bằng *nước*. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 350 nm. Dung dịch phải cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 285 nm và A (1 %, 1 cm) ở 285 nm khoảng từ 37 đến 43.

Pha loãng 10,0 ml dung dịch A thành 100,0 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 250 nm đến 350 nm. Dung dịch phải cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 298 nm và A (1 %, 1 cm) ở 298 nm từ 64 đến 72.

C. Thêm 0,5 ml *dung dịch formaldehyd trong acid sulfuric (TT)* vào khoảng 1 mg chế phẩm đã được nghiền trong đĩa sứ. Màu đỏ tía sẽ xuất hiện và biến thành màu tím.

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

E. 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 0,500 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu V_6 hoặc VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,05 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ)* hoặc *dung dịch acid hydrocloric 0,02 N (CĐ)* cần dùng để làm dung dịch chuyển màu không quá 0,2 ml.

Góc quay cực riêng

Từ -110° đến -115°, tính theo chế phẩm khan (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: Dung dịch *natri heptansulfonat (TT)* 1,01 g/l được điều chỉnh đến pH 2,6 bằng *dung dịch acid phosphoric* 50 % (tt/tt).

Pha động B: *Methanol (TT)*.

Dung môi pha loãng: Pha loãng 1 thể tích *acid acetic (TT)* thành 100 thể tích bằng *nước*.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong dung môi pha loãng và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg morphin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất B, C, E và F) trong dung môi pha loãng và pha loãng thành 2,0ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở 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)
0 - 2	85	15
2 - 35	85 → 50	15 → 50
35 - 40	50	50

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo morphin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B, C, E và F.

Thời gian lưu tương đối so với morphin (thời gian lưu khoảng 12,5 min): Tạp chất F khoảng 0,95; tạp chất E khoảng 1,1; tạp chất C khoảng 1,6; tạp chất B khoảng 1,9. 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) ít nhất là 2; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất F so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất F và pic morphin.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất B là 0,25; tạp chất C là 0,4; tạp chất E là 0,5.

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,4 %).

Tạp chất C, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh 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 diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

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: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6α-ol (codein).

Tạp chất B: 7,7',8,8'-tetradehydro-4,5α:4',5'α-diepoxy-17,17'-dimethyl-2,2'-bimorphinanyl-3,3',6α,6'α-tetrol(2,2'-bimorphin).

Tạp chất C: 6,7,8,14-tetradehydro-4,5α-epoxy-6-methoxy-17-methylmorphinan-3-ol (oripavin).

Tạp chất D: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-17-methylmorphinan-3,6α,10α-triol (10*S*-hydroxymorphin).

Tạp chất E: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-on (morphinon).

Tạp chất F: (17*S*)-7,8-didehydro-4,5α-epoxy-17-methylmorphinan-3,6α-diol 17-oxid (morphin *N*-oxid).

Nước

Từ 12,5 % đến 15,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,10 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 hỗn hợp gồm 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* và 30 ml *ethanol 96 % (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 32,18 mg $C_{17}H_{19}NO_3.HCl$

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giảm đau, gây nghiện.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM MORPHIN HYDROCLORID

Injectio Morphini hydrochloridi

Là dung dịch vô khuẩn của morphin hydroclorid 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 morphin hydroclorid, $C_{17}H_{19}NO_3.HCl.3H_2O$ từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

A. 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 morphin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Bay hơi đến khô một thể tích chế phẩm tương đương với 5 mg morphin hydroclorid trên cách thủy. Hòa tan cặn bằng 5 ml *nước*, thêm một giọt *dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT)*, phải xuất hiện ngay màu chàm.

C. Dung dịch chế phẩm phải cho các phản ứng của ion clorid (Phụ lục 8.1).

pH

2,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch *dioctyl natri sulfosuccinat* 0,22 % *và natri acetat 0,14 %* trong *methanol 60 % (TT)*, điều chỉnh đến pH 5,5 bằng *acid acetic băng (TT)*.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 30 mg morphin hydroclorid chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *dung dịch dikali hydrophosphat 0,3 M (TT)* pha loãng với *nước* vừa đủ tới vạch. Lắc kỹ để hòa tan, lọc.

Dung dịch thử: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương với 30 mg morphin hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *dung dịch dikali hydrophosphat 0,3 M (TT)* pha loãng với *nước* vừa đủ tới vạch. Lắc kỹ để hòa tan.

Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa morphin hydroclorid chuẩn 0,03 % và codein phosphat chuẩn 0,04 % trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (cột Nucleosil C18 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 285 nm.
Tốc độ dòng: 2 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 phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa hai pic morphin và codein trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải không nhỏ hơn 2,0.
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử, tính hàm lượng của morphin hydroclorid, $C_{17}H_{19}NO_3.HCl.3H_2O$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{17}H_{19}NO_3.HCl.3H_2O$ trong morphin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Thuốc gây nghiện. Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

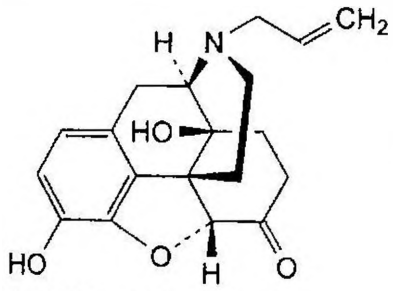
Loại thuốc
Thuốc giảm đau opioid.

Hàm lượng thường dùng
2 mg/ml, 4 mg/ml, 10 mg/ml.

NALOXON HYDROCLORID

Naloxoni hydrochloridum

Naloxon hydroclorid dihydrat



. HCl . $2H_2O$

$C_{19}H_{21}NO_4.HCl.2H_2O$ P.t.l: 399,9

Naloxon hydroclorid là 4,5α-epoxy-3,14-dihydroxy-17-(prop-2-enyl)morphinan-6-on hydroclorid dihydrat phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{21}NO_4.HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm.
Dễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong toluen.

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 naloxon hydroclorid chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Methanol - lớp trên của hỗn hợp gồm 60 ml dung dịch amoniac 2 M và 100 ml butanol (5 : 95).
Dung dịch thử: Hòa tan 8 mg chế phẩm trong 0,5 ml *nước* và pha loãng thành 1 ml bằng *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 8 mg naloxon hydroclorid chuẩn trong 0,5 ml *nước* và pha loãng thành 1 ml bằng *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl của mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 2/3 bản mỏng. Để bản mỏng khô ngoài không khí. Phun lên bản mỏng dung dịch mới pha *kali fericyanid (TT)* 0,5 % trong *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
C. 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 0,50 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).

Giới hạn acid - kiềm
Thêm 0,05 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* vào 10,0 ml dung dịch S. Dung dịch phải chuyển màu khi thêm không quá 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ)* hoặc *dung dịch acid hydrocloric 0,02 N (CĐ)*.

Góc quay cực riêng
Từ -181° đến -170°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Xác định trên dung dịch S.

Tạp chất D
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch A: Hòa tan 1,58 g *amoni hydrocarbonat (TT)* trong 950 ml *nước*, điều chỉnh pH dung dịch đến 9,0 bằng *amoniac (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.
Pha động A: Acetonitril (TT_1) - dung dịch A (20 : 80).
Pha động B: Acetonitril (TT_1) - dung dịch A (40 : 60).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg tạp chất D chuẩn của naloxon trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Thêm 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) vào 4,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 20,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 285 nm.
Tốc độ dòng: 2 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 phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa hai pic morphin và codein trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải không nhỏ hơn 2,0.
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử, tính hàm lượng của morphin hydroclorid, $C_{17}H_{19}NO_3.HCl.3H_2O$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{17}H_{19}NO_3.HCl.3H_2O$ trong morphin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Thuốc gây nghiện. Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

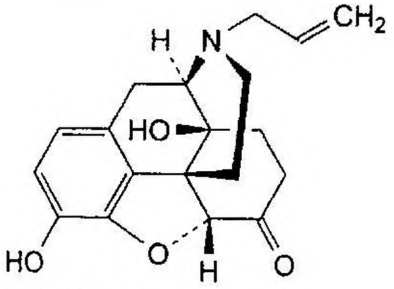
Loại thuốc
Thuốc giảm đau opioid.

Hàm lượng thường dùng
2 mg/ml, 4 mg/ml, 10 mg/ml.

NALOXON HYDROCLORID

Naloxoni hydrochloridum

Naloxon hydroclorid dihydrat



. HCl . $2H_2O$

$C_{19}H_{21}NO_4.HCl.2H_2O$ P.t.l: 399,9

Naloxon hydroclorid là 4,5α-epoxy-3,14-dihydroxy-17-(prop-2-enyl)morphinan-6-on hydroclorid dihydrat phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{21}NO_4.HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm.
Dễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong toluen.

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 naloxon hydroclorid chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Methanol - lớp trên của hỗn hợp gồm 60 ml dung dịch amoniac 2 M và 100 ml butanol (5 : 95).
Dung dịch thử: Hòa tan 8 mg chế phẩm trong 0,5 ml *nước* và pha loãng thành 1 ml bằng *methanol (TT).*
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 8 mg naloxon hydroclorid chuẩn trong 0,5 ml *nước* và pha loãng thành 1 ml bằng *methanol (TT).*
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl của mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 2/3 bản mỏng. Để bản mỏng khô ngoài không khí. Phun lên bản mỏng dung dịch mới pha *kali fericyanid (TT)* 0,5 % trong *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT).* Quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
C. 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 0,50 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).

Giới hạn acid - kiềm
Thêm 0,05 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* vào 10,0 ml dung dịch S. Dung dịch phải chuyển màu khi thêm không quá 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ)* hoặc *dung dịch acid hydrocloric 0,02 N (CĐ).*

Góc quay cực riêng
Từ -181° đến -170°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Xác định trên dung dịch S.

Tạp chất D
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch A: Hòa tan 1,58 g *amoni hydrocarbonat (TT)* trong 950 ml *nước*, điều chỉnh pH dung dịch đến 9,0 bằng *amoniac (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.
Pha động A: Acetonitril (TT_1) - dung dịch A (20 : 80).
Pha động B: Acetonitril (TT_1) - dung dịch A (40 : 60).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg tạp chất D chuẩn của naloxon trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Dung dịch đối chiếu (3): Thêm 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) vào 4,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 20,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*

Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °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 các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3) theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 50	100	0
50 - 51	100 → 0	0 → 100
51 - 60	0	100

Thời gian lưu tương đối của tạp chất D so với naloxon (thời gian lưu khoảng 50 min) khoảng 0,8.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), hệ số đối xứng của pic tạp chất D không được lớn hơn 1,8.
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, pic tương ứng với tạp chất D không được có diện tích lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (75 ppm).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch A: Hòa tan 1,10 g *natri octansulfonat (TT)* trong 950 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 2,0 bằng *dung dịch acid phosphoric 50 % (tt/tt)*, lọc và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.
Pha động A: *Acetonitril - tetrahydrofuran - dung dịch A* (20 : 40 : 940).
Pha động B: *Tetrahydrofuran - acetonitril - dung dịch A* (40 : 170 : 790).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg naloxon chuẩn dùng để định tính pic (có chứa các tạp chất A, B, C, D, E và F) trong 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 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 - 40	100 → 0	0 → 100
40 - 50	0	100

Thời gian lưu tương đối của các pic so với naloxon (thời gian lưu khoảng 11 min) như sau: Tạp chất C khoảng 0,6; tạp chất A khoảng 0,8; tạp chất F khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,1; tạp chất E khoảng 3,0; tạp chất B khoảng 3,2.
Xác định các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo naloxon chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của các tạp chất A, B, C, D, E và F.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) tối thiểu phải bằng 2,0, trong đó H_p là chiều cao của pic tạp chất D và H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất D và pic naloxon.
Giới hạn:
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính toán, nhân diện tích pic của tạp chất E với 0,5.
Các tạp chất A, B, C, E, F: Diện tích pic của mỗi tạp chất A, B, C, E và F không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).
Các tạp chưa xác định: Mỗi tạp chất không được có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).
Tổng tất cả các tạp chất: Tổng diện tích của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,8 %).
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 4,5α-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-on (noroxymorphon).
Tạp chất B: 4,5α-epoxy-14-hydroxy-17-(prop-2-enyl)-3-(prop-2-enyloxy)morphinan-6-on(3-*O*-allyl naloxon).
Tạp chất C: 4,5α-epoxy-3,10α,14-trihydroxy-17-(prop-2-enyl) morphinan-6-on (10α-hydroxynaloxon).
Tạp chất D: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3,14-dihydroxy-17-(prop-2-enyl)morphinan-6-on (7,8-didehydro naloxon).
Tạp chất E: 4,5α:4',5'α-diepoxy-3,3',14,14'-tetrahydroxy-17,17'-bis(prop-2-enyl)-2,2'-bimorphinanyl-6,6'-dion (2,2'-binaloxon).
Tạp chất F: 4,5α-epoxy-3,10β,14-trihydroxy-17-(prop-2-enyl)morphinan-6-on (10β-hydroxynaloxon).
Tạp chất G: 4,5α-epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-(prop-2-enyl) morphinan-6-on (3-*O*-methylnaloxon).

Nước
Từ 7,5 % đến 11,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,200 g chế phẩm.

Tro sulfat
Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 0,50 g chế phẩm.

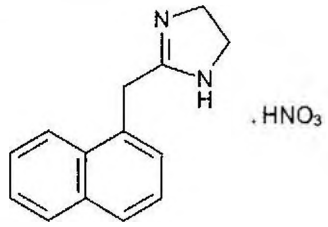
Định lượng
Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 50 ml *ethanol 96 % (TT)*, thêm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* và tiến hành phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N trong ethanol (CĐ)* làm dung dịch chuẩn độ. Đọc thể tích giữa hai điểm uốn của đường chuẩn độ.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N trong ethanol (CĐ)* tương đương với 36,38 mg $C_{19}H_{22}ClNO_4$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc đối kháng opioid, thuốc giải độc opioid.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

NAPHAZOLIN NITRAT
Naphazolini nitras



$C_{14}H_{14}N_2.HNO_3$ P.t.l: 273,3

Naphazolin nitrat là 2-(1-naphthylmethyl)-2-imidazolin nitrat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{14}H_{14}N_2.HNO_3$, tính theo chế phẩm làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hay gần như trắng. Hơi 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, D.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của naphazolin nitrat chuẩn.
B. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 25,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 230 nm đến 350 nm cho 4 cực đại hấp thụ ở bước sóng 270 nm, 280 nm, 287 nm và 291 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ đo được ở các bước sóng cực đại 270 nm, 287 nm và 291 nm so với độ hấp thụ đo được ở bước sóng cực đại 280 nm phải lần lượt đạt từ 0,82 đến 0,86; từ 0,67 đến 0,70 và từ 0,65 đến 0,69.
C. Điểm chảy: Từ 167 °C đến 170 °C (Phụ lục 6.7).
D. Hòa tan 45 mg chế phẩm trong 2 ml *nước*. Thêm 1 ml *acid sulfuric (TT)*. Lắc cẩn thận và để nguội. Thêm từng giọt, dọc theo thành ống nghiệm 1 ml *dung dịch sắt (II) sulfat (TT_2)*. Ở phần tiếp giáp giữa 2 lớp chất lỏng xuất hiện một vòng màu nâu.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* bằng cách đun nóng nhẹ và pha loãng thành 50,0 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
Dung dịch S có pH từ 5,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 1,1 g *natri octansulfonat (TT)* trong một hỗn hợp gồm 5 ml *acid acetic băng (TT)*, 300 ml *acetonitril (TT)* và 700 ml *nước*.
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 5 mg *acid 1-naphthylacetic (TT)* (tạp chất B) trong pha động, thêm 5 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg naphthylacetylethylendiamin chuẩn (tạp chất A) trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 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.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *octylsilyl silica gel đã được khóa các nhóm silanol* (4 µm) với kích thước lỗ xốp là 6 nm.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic naphazolin.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic tương ứng với naphazolin và tạp chất B ít nhất là 5,0. Thời gian lưu của naphazolin khoảng 14 min.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử:
Diện tích pic tương ứng với tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic phụ không được lớn hơn 5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).
Bỏ qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %) và bất kỳ pic nào tương ứng với ion nitrat.

Clorid
Không được quá 0,033 % (Phụ lục 9.4.5).
Dùng 15 ml dung dịch S để thử.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

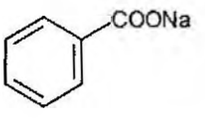
Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 30 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 27,33 mg $C_{14}H_{14}N_2.HNO_3$.

Bảo quản
Trong chai lọ kín và tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kích thích thần kinh giao cảm.

NATRI BENZOAT
Natrii benzoas



$C_7H_5NaO_2$ P.t.l: 144,1

Natri benzoat là natri benzencarboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % $C_7H_5NaO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh hay hạt hoặc mảnh màu trắng, hơi hút ẩm. Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol 90 % (tt/tt).

Định tính
A. Chế phẩm phải cho phản ứng định tính (B) và (C) của ion benzoat (Phụ lục 8.1).
B. Chế phẩm phải cho phản ứng định tính (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
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 trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu V_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm
Thêm 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và 0,2 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* hoặc *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* cần dùng để làm dung dịch chuyển màu không quá 0,2 ml.

Hợp chất halogen
Tất cả các dụng cụ thủy tinh được dùng phải không có clorid và phải được chuẩn bị bằng cách ngâm qua đêm trong *dung dịch acid nitric 35 % (TT)*, được rửa sạch và ngâm trong nước. Phải có chỉ dẫn rằng dụng cụ thủy tinh được dùng riêng cho phép thử này.
Dung dịch thử: Lấy 20,0 ml dung dịch S, thêm 5 ml *nước*, pha loãng thành 50,0 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*.
Xác định clor đã bị ion hóa
Không được quá 0,02 %.
Trong 3 bình định mức 25 ml, chuẩn bị các dung dịch sau:
Dung dịch (1): Thêm vào 4,0 ml dung dịch thử, 3 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và 3 ml *ethanol 96 % (TT)*. Dung dịch này được dùng để chuẩn bị dung dịch A.
Dung dịch (2): Thêm vào 3 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*, 2 ml *nước* và 5 ml *ethanol 96 % (TT)*. Dung dịch này được dùng để chuẩn bị dung dịch B.
Dung dịch (3): Thêm vào 4,0 ml *dung dịch clorid mẫu 8 phần triệu Cl (TT)*, 6,0 ml *nước*. Dung dịch này dùng để chuẩn bị dung dịch C.
Thêm riêng rẽ vào 4 bình định mức 25 ml, (ký hiệu A, B, C, D) lần lượt 10 ml dung dịch (1), 10 ml dung dịch (2), 10 ml dung dịch (3) và 10,0 ml *nước*. Thêm vào mỗi bình 5 ml *dung dịch sắt (III) amoni sulfat (TT)*, trộn đều và thêm từng giọt, vừa thêm vừa lắc, 2 ml *acid nitric (TT) và 5 ml dung dịch thủy ngân (II) thiocyanat (TT)*. Lắc. Pha loãng dung dịch trong mỗi bình thành 25,0 ml bằng *nước* và để các bình trong chậu nước ở 20 °C trong 15 min. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng 460 nm trong cốc đo 2 cm của dung dịch A, lấy dung dịch B làm mẫu trắng và của dung dịch C, lấy dung dịch D làm mẫu trắng. Độ hấp thụ của dung dịch A không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch C.
Xác định clor toàn phần
Không được quá 0,03 %.
Dung dịch (1): Thêm 7,5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và 0,125 g *hợp kim nhôm nickel (TT)* vào 10 ml dung dịch thử. Đun nóng trên nồi cách thủy 10 min. Để nguội đến nhiệt độ phòng, lọc vào bình định mức có dung tích 25 ml và rửa phễu lọc 3 lần, mỗi lần với 2 ml *ethanol 96 % (TT)* (tủa nhẹ có thể hình thành rồi biến mất khi acid hóa). Pha loãng dịch lọc và nước rửa thành 25,0 ml bằng *nước*. Dung dịch này được dùng để chuẩn bị dung dịch A.

Dung dịch (2): Chuẩn bị như dung dịch (1), nhưng thay 10,0 ml dung dịch thử bằng 10,0 ml hỗn hợp đồng thể tích *ethanol 96 % (TT)* và *nước*. Dung dịch này dùng để chuẩn bị dung dịch B.
Dung dịch (3): Thêm 4,0 ml *nước* vào 6,0 ml *dung dịch clorid mẫu 8 phần triệu Cl (TT)*. Dung dịch này dùng để chuẩn bị dung dịch C.
Thêm riêng rẽ vào 4 bình định mức 25 ml (ký hiệu A, B, C, D), lần lượt 10 ml dung dịch (1), 10 ml dung dịch (2), 10 ml dung dịch (3) và 10 ml *nước*.
Thêm vào mỗi bình 5 ml *dung dịch sắt (III) amoni sulfat (TT)*, trộn đều và thêm từng giọt, vừa thêm vừa lắc 2 ml *acid nitric (TT)* và 5 ml *dung dịch thủy ngân (II) thiocyanat (TT)*, lắc. Pha loãng dung dịch trong mỗi bình thành 25,0 ml bằng *nước* và để các bình trong chậu nước ở 20 °C trong 15 min. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng 460 nm, trong cốc đo 2 cm của dung dịch A, dùng dung dịch B làm mẫu trắng và của dung dịch C, dùng dung dịch D làm mẫu trắng. Độ hấp thụ của dung dịch A không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch C.

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 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 2,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Định lượng
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 20 ml *acid acetic khan (TT)*, làm nóng đến 50 °C nếu cần thiết. Để nguội, dùng 0,05 ml *dung dịch naphtholbenzein (TT)* làm chỉ thị. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* đến khi màu xanh lục xuất hiện.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 14,41 mg $C_7H_5NaO_2$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Chất bảo quản.

NATRI BROMID
Natrii bromidum

NaBr P.t.l: 102,9

Natri bromid phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % NaBr, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột cốm màu trắng hay gần như trắng hoặc tinh thể nhỏ mờ đục hay trong suốt không màu, hơi hút ẩm.
Dễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của bromid (Phụ lục 8.1).
B. Dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) phải cho phản ứng của natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
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 trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm
Thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Lượng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* cần dùng để làm dung dịch chuyển màu không quá 0,5 ml.

Bromat
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)* vào 10 ml dung dịch S. Để yên ở chỗ tối trong 5 min. Không được có màu xanh hoặc tím xuất hiện.

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): Thêm 1,0 ml *dung dịch sulfat chuẩn 10 phần triệu SO_4 (TT)* và 12,0 ml *dung dịch clorid chuẩn 50 phần triệu Cl (TT)* vào 25,0 ml dung dịch thử (1) 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 thu được, thêm 8,0 ml *dung dịch clorid chuẩn 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 mm) được nhồi pha tĩnh là *hạt trao đổi anion có tính kiềm mạnh loại dùng cho sắc ký* (13 µm).
Detector điện dẫn với bộ khử ion phù hợp.
Tốc độ dòng: 0,4 ml/min.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với 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, 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:
Dùng sắc ký đồ của mẫu trắng để hiệu chỉnh diện tích pic thu được từ dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (1).
Clorid: Diện tích pic clorid trên sắc ký đồ dung dịch thử (2) không được lớn hơn chênh lệch giữa diện tích pic clorid trên sắc ký đồ dung dịch thử (2) và diện tích pic clorid trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,6 %).
Sulfat: Diện tích pic sulfat trên sắc ký đồ dung dịch thử (2) không được lớn hơn chênh lệch giữa diện tích pic sulfat trên sắc ký đồ dung dịch thử (2) và diện tích pic sulfat trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (100 phần triệu).

Iodid
Thêm 0,15 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)* và 2 ml *methylen clorid (TT)* vào 5 ml dung dịch S. Lắc và để tách lớp. Lớp dưới không được có màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Sắt
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Lấy 5 ml dung dịch S pha loãng thành 10 ml bằng *nước* để thử.

Magnesi và các kim loại kiềm thổ
Không được quá 0,02 % tính theo Ca (Phụ lục 9.4.16).
Lấy 10,0 g chế phẩm tiến hành thử. Thể tích của *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)* làm mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 3 h).

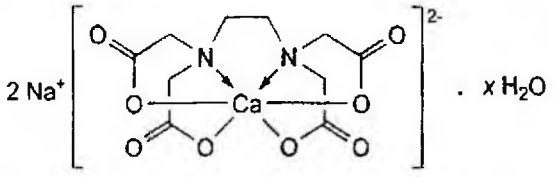
Định lượng
Hòa tan 85,0 mg chế phẩm trong *nước*, thêm 5 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *nước*. Chuẩn độ bằng *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 10,29 mg NaBr.
Tính hàm lượng phần trăm của NaBr theo công thức sau:

$$a - 2{,}902b$$

Trong đó:
a là hàm lượng phần trăm của NaBr và NaCl trong phần định lượng tính theo NaBr.
b là hàm lượng phần trăm của Cl trong phép thử Clorid và sulfat.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

NATRI CALCI EDETAT
Natrii calcii edetas



$C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8 . xH_2O$ P.t.l: 374,3 (khan)

Natri calci edetat là dinatri [(ethylendinitrilo) tetraacetato] calciat (2-) có chứa một lượng không xác định nước kết tinh, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm. Dễ tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

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 chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của natri calci edetat chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dưới dạng đĩa nén.
B. Hòa tan 2 g chế phẩm trong 10 ml *nước*, thêm 6 ml *dung dịch chì nitrat (TT)*, lắc và thêm 3 ml *dung dịch kali iodid 16,6 % (TT)*, không được có tủa màu vàng xuất hiện. Kiềm hóa dung dịch trên bằng cách thêm *dung dịch amoniac 2 M (TT)* dùng *giấy quỳ đỏ* làm chỉ thị và thêm 3 ml *dung dịch amoni oxalat 4 % (TT)*, tủa trắng tạo thành.
C. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 10 ml *nước*, thêm 10 ml *dung dịch kali pyroantimonat (TT)*, tinh thể trắng được tạo thành. Dùng đũa thủy tinh cọ vào thành ống để tăng tốc độ tạo thành tủa.
D. Nung chế phẩm, cắn sau nung cho phản ứng (B) của calci (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 100,0 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
Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. pH của dung dịch thu được từ 6,5 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất A
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Pha động: Hòa tan 50,0 mg *sắt sulfat pentahydrat (TT)* trong 50 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT)*, thêm 750 ml *nước* và điều chỉnh đến pH 1,5 bằng *dung dịch*

acid sulfuric 0,5 M (TT) hoặc *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, thêm 20 ml *ethylen glycol (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.
Hỗn hợp dung môi: Hòa tan 10,0 g *sắt sulfat pentahydrat (TT)* trong 20 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT)*, thêm 780 ml *nước* và điều chỉnh đến pH 2,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 40,0 mg *acid nitrilotriacetic (TT)* trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Thêm vào 1,0 ml dung dịch thu được 0,1 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *carbon graphiti hình cầu dùng cho sắc ký* (5 µm) với diện tích bề mặt riêng 120 m^2/g và kích thước lỗ xốp 25 nm.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 273 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Lọc và tiêm các dung dịch ngay lập tức.
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của phức hợp sắt của tạp chất A.
Thời gian lưu của phức hợp sắt của tạp chất A khoảng 5 min, của phức hợp sắt của acid edetic khoảng 10 min.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic của phức hợp sắt của tạp chất A và pic của phức hợp sắt của acid edetic ít nhất là 7; tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 50 đối với pic tạp chất A.
Giới hạn:
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid nitrilotriacetic.

Dinatri edetat
Không được quá 1,0 %.
Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 250 ml *nước*. Thêm 10 ml *dung dịch đệm amoniac pH 10,0 (TT)* và khoảng 50 mg *hỗn hợp đen eriocrom T (TT)*. Chỉ thị phải chuyển màu tím khi thêm không quá 1,5 ml *dung dịch magnesi clorid 0,1 M (CĐ)*.

Clorid
Không được quá 0,1 %.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,7 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Thêm 30 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* vào dung dịch thu được và để yên 30 min, sau đó lọc. Pha loãng 10 ml dịch lọc thành 50 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu: Lấy 0,40 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*, thêm 6 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* và pha loãng thành 50 ml bằng *nước*.
Lọc dung dịch thử và dung dịch đối chiếu nếu cần. Thêm 1 ml *dung dịch bạc nitrat 1,7 % (TT)* vào hai dung dịch, trộn đều. Để yên 5 min tránh ánh sáng.
Dung dịch thử không được đục hơn dung dịch đối chiếu.

Sắt
Không được quá 80 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Pha loãng 2,5 ml dung dịch S thành 10,0 ml bằng *nước* và tiến hành thử. Thêm 0,25 g *calci clorid (TT)* vào dung dịch thử và chuẩn trước khi thêm *acid mercaptoacetic (TT)*.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 6. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Từ 5,0 đến 13,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,200 g chế phẩm.

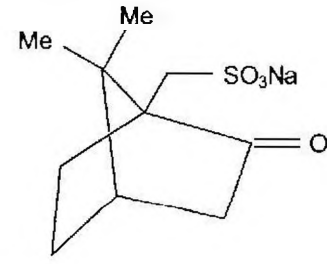
Định lượng
Hòa tan khoảng 0,500 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 200 ml với cùng dung môi. Lấy 20,0 ml dung dịch thu được, thêm 80 ml *nước* và điều chỉnh đến pH 2 bằng *dung dịch acid nitric loãng (TT)*. Thêm 0,1 ml *dung dịch da cam xylenol (TT)* làm chỉ thị và chuẩn độ bằng *dung dịch bismuth nitrat 0,01 M (CĐ)* đến khi màu dung dịch chuyển từ vàng sang đỏ.
1ml *dung dịch bismuth nitrat 0,01 M (CĐ)* tương đương với 3,74 mg $C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Làm chất tạo phức điều trị ngộ độc chì.

Chế phẩm
Dung dịch tiêm truyền.

NATRI CAMPHOSULFONAT
Natrii camphosulfonas



$C_{10}H_{15}O_4SNa$ P.t.l: 254,3

Natri camphosulfonat là muối natri của acid 10-camphosulfonic (acid 7,7-dimethyl-2-oxobicyclo-[2.2.1]heptan-1-methansulfonic), thu được bằng cách điều chế từ camphor (thiên nhiên hay tổng hợp) với acid sulfuric đậm đặc và anhydrid acetic.

Tính chất
Bột kết tinh trắng, có mùi long não nhẹ, vị hơi đắng. Dễ bị hút ẩm, vón cục, đổi màu vàng.
Rất dễ tan trong nước; tan trong ethanol; ít tan trong ether, benzen, cyclohexan; không tan trong carbon tetraclorid.

Định tính
A. Điểm chảy: 283 °C đến 286 °C (Phụ lục 6.7).
B. Góc quay cực riêng:
+17,25° đến +19,25° (đối với natri camphosulfonat điều chế từ camphor thiên nhiên).
-1,5° đến +1,5° (đối với natri camphosulfonat điều chế từ camphor tổng hợp, racemic).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước*, pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi và tiến hành đo (Phụ lục 6.4).
C. Đun nóng khoảng 1 g chế phẩm với vài viên *natri hydroxyd (TT)*, sẽ bốc mùi đặc trưng của camphor.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 2 g chế phẩm trong 10 ml *nước*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của *dung dịch iod 0,00005 N*.

pH
Hòa tan 1 g chế phẩm trong 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*. pH của dung dịch thu được phải từ 6,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Bari
Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml *nước*, thêm 2 giọt *dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT)* và 2,5 ml *dung dịch bão hòa calci sulfat (TT)*. Dung dịch thu được phải trong.

Clorid
Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.5).
Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 15 ml *nước* và tiến hành thử.

Sulfat
Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.4.14).
Hòa tan 0,3 g chế phẩm trong 15 ml *nước* và tiến hành thử.

Kim loại nặng
Không được quá 20 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 này thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

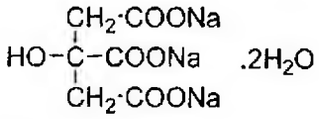
Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 2,7 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C; 2 h).

Bảo quản
Trong chai lọ nút kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kích thích thần kinh trung ương (ưu tiên hành não). Dùng kích thích hô hấp và trợ tim.

Chế phẩm
Dung dịch tiêm; dung dịch uống nhỏ giọt.

NATRI CITRAT
Natrii citras



$C_6H_5Na_3O_7.2H_2O$ P.t.l: 294,1

Natri citrat là trinatri 2-hydroxypropan-1,2,3-tricarboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_6H_5Na_3O_7$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể dạng hạt trắng, hút ẩm nhẹ trong không khí ẩm. Dễ tan trong nước, thực tế không 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 100,0 ml với cùng dung môi.
A. Thêm 4 ml *nước* vào 1 ml dung dịch S, dung dịch thu được phải cho phản ứng của ion citrat (Phụ lục 8.1).
B. 1 ml dung dịch S phải cho phản ứng A của ion natri (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
Thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* hoặc *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* cần dùng để làm dung dịch chuyển màu không quá 0,2 ml.

Chất dễ carbon hóa
Thêm 10 ml *acid sulfuric (TT)* vào 0,20 g chế phẩm đã được nghiền nhỏ và làm nóng trong cách thủy ở 90 ± 1 °C trong 60 min. Làm lạnh nhanh. Dung dịch có màu không được đậm hơn màu mẫu V_2 hoặc VL_2 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Clorid
Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).
Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Oxalat
Không được quá 0,03 %.
Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong 4 ml *nước*. Thêm 3 ml *acid hydrocloric (TT)* và 1 g *kẽm hạt (TT)* vào dung dịch trên, đun nóng trên cách thủy trong 1 min. Để yên 2 min, gạn

lớp chất lỏng vào ống nghiệm có chứa 0,25 ml *dung dịch phenylhydrazin hydroclorid 1,0 %* và đun đến sôi. Làm nguội nhanh, chuyển vào ống nghiệm có chia vạch, thêm một lượng thể tích tương đương *acid hydrocloric (TT)* và 0,25 ml *dung dịch kali fericyanid 5 % (TT)*. Lắc và để yên 30 min. Màu hồng của dung dịch không được đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị tương tự trong cùng thời gian nhưng dùng 4 ml *dung dịch acid oxalic* 0,005 % thay cho 0,50 g chế phẩm hòa tan trong 4 ml *nước*.

Sulfat
Không được quá 0,015 % (Phụ lục 9.4.14).
Thêm 2 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)* vào 10 ml dung dịch S, thêm *nước* vừa đủ 15 ml và tiến hành thử.

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 12 ml dung dịch S tiến hành theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Từ 11,0 % đến 13,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,300 g chế phẩm. Sau khi thêm chế phẩm, khuấy trong 15 min trước khi chuẩn độ.

Chất gây sốt
Nếu chế phẩm được dự định dùng để sản xuất dung dịch tiêm với thể tích lớn thì phải đạt phép thử này.
Tiêm cho 1 kg thỏ 10 ml dung dịch vừa mới pha trong *nước cất pha tiêm (TT)* có chứa 10,0 mg chế phẩm và 7,5 mg *calci clorid (TT)* không có chất gây sốt trong 1 ml (Phụ lục 13.4).

Định lượng
Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 20 ml *acid acetic khan (TT)*, làm nóng đến khoảng 50 °C. Để nguội. Dùng 0,25 ml *dung dịch naphtholbenzein (TT)* làm chỉ thị và chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* đến khi có màu xanh lục.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 8,602 mg $C_6H_5Na_3O_7$.

Bảo quản
Trong lọ kín.

Loại thuốc
Thuốc kiềm hóa.

NATRI CLORID
Natrii chloridum

NaCl P.t.l: 58,44

Natri clorid phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % NaCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng hay tinh thể không màu hay hạt trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol khan.

Định tính
A. Chế phẩm phải cho phản ứng của clorid (Phụ lục 8.1).
B. Chế phẩm phải cho phản ứng của natri (Phụ lục 8.1).
Nếu chế phẩm dạng hạt thì nghiền nhỏ trước khi tiến hành các phép thử.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 20,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm
Thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)* vào 20 ml dung dịch S. Lượng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* cần dùng để làm dung dịch chuyển màu không quá 0,5 ml.

Bromid
Không được quá 100 phần triệu.
Thêm 4,0 ml *nước*, 2,0 ml *dung dịch đỏ phenol (TT_2)* và 1,0 ml *dung dịch cloramin T 0,01 %* vào 0,5 ml dung dịch S, 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*.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 590 nm, dùng *nước* làm mẫu trắng. Độ hấp thụ của dung dịch trên không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị trong cùng một thời gian, cùng cách tiến hành, dùng 5,0 ml *dung dịch kali bromid 3,0 mg/l*.

Ferocyanid
Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 6 ml *nước*. Thêm 0,5 ml hỗn hợp gồm 5 ml *dung dịch sắt (III) amoni sulfat 1 %* trong *dung dịch acid sulfuric 0,25 %* và 95 ml *dung dịch sắt (II) sulfat 1,0 %*. Màu xanh không được xuất hiện trong vòng 10 min.

Iodid
Làm ẩm 5 g chế phẩm bằng cách thêm từng giọt hỗn hợp vừa mới pha gồm 0,15 ml *dung dịch natri nitrit 10 % (TT)*, 2 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT)*, 25 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* và 25 ml *nước*. Sau 5 min, quan sát dưới ánh sáng ban ngày, hỗn hợp chất thử không được có màu xanh.

Nitrit
Thêm 10 ml *nước* vào 10 ml dung dịch S. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 354 nm không được lớn hơn 0,01.

Phosphat
Không được quá 25 phần triệu (Phụ lục 9.4.12).

Pha loãng 2,0 ml dung dịch S thành 100 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Sulfat
Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.14).
Pha loãng 7,5 ml dung dịch S thành 30 ml bằng *nước cất* và tiến hành thử.

Nhôm
Không được quá 0,2 phần triệu (Phụ lục 9.4.9).
Nếu chế phẩm được dự định dùng để sản xuất các dung dịch thẩm tách màng bụng, thẩm tách máu hoặc lọc máu, thì phải đáp ứng yêu cầu phép thử này.
Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 g chế phẩm trong 100 ml *nước* và thêm 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT)* .
Dung dịch đối chiếu: Trộn đều 2 ml *dung dịch nhôm mẫu 2 phần triệu Al (TT),* 98 ml *nước* và 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT).*
Dung dịch mẫu trắng: Trộn đều 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT)* và 100 ml *nước.*

Arsen
Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.2, phương pháp A).
Dùng 5 ml dung dịch S để đo.

Bari
Thêm 5 ml *nước cất* và 2 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* vào 5 ml dung dịch S. Sau 2 h, dung dịch không được đục hơn hỗn hợp gồm 5 ml dung dịch S và 7 ml *nước cất.*

Sắt
Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Lấy 10 ml dung dịch S và tiến hành thử. Dùng hỗn hợp gồm 4 ml *dung dịch sắt mẫu 1 phần triệu Fe (TT)* và 6 ml *nước* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Magnesi và các kim loại kiềm thổ
Không được quá 0,01 % tính theo Ca (Phụ lục 9.4.16).
Dùng 10,0 g chế phẩm và 150 mg *hỗn hợp đen eriocrom T (TT).* Thể tích của *dung dịch natri edetat 0,01 M (CĐ)* đã dùng không được quá 2,5 ml.

Kali
Không được quá 0,05 %.
Nếu chế phẩm được dự định để sản xuất thuốc tiêm, hoặc các dung dịch thẩm tách máu, lọc máu, thẩm tách màng bụng, thì chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử này.
Phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử (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.
Dãy dung dịch chuẩn: Hòa tan 1,144 g *kali clorid (TT)* đã được sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 3 h trong *nước* và pha loãng thành 1000,0 ml với cùng dung môi (dung dịch chứa 600 µg K/ml). Tiếp tục pha dãy dung dịch chuẩn theo yêu cầu.
Đo cường độ phát xạ ở bước sóng 766,5 nm.

Kim loại nặng
Không được quá 5 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.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 2 h).

Nội độc tố vi khuẩn
Phải ít hơn 5 EU/g (Phụ lục 13.2).
Nếu chế phẩm được dự định để sản xuất các dạng thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu nào khác để loại nội độc tố thì phải tiến hành phép thử này.

Định lượng
Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.
Chuẩn độ bằng *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ).* 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 (CĐ)* tương đương với 5,844 mg NaCl.

Nhãn
Nhãn cần ghi rõ nếu chế phẩm phù hợp dùng để sản xuất các dạng thuốc tiêm hoặc dùng để sản xuất các dung dịch thẩm tách màng bụng, thẩm tách máu hoặc lọc máu.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Cung cấp chất điện giải.

Chế phẩm
Thuốc tiêm truyền, thuốc nhỏ mắt.

THUỐC NHỎ MẮT NATRI CLORID 0,9 %
Collyrium Natrii chloridi

Thuốc nhỏ mắt natri clorid là dung dịch vô khuẩn của natri clorid trong nước.
Chế phẩm phải đạt các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ mắt" (Phụ lục 1.14) và các yêu sau đây:

Hàm lượng natri clorid, NaCl, từ 90,0 % đến 110,0 % 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 ion clorid và ion natri (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 6,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng
Lấy chính xác 10 ml chế phẩm, cho vào bình nón 100 ml, thêm 3 giọt *dung dịch kali cromat (TT)* làm chỉ thị. Định lượng bằng *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* đến khi có tủa hồng.
1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 5,844 mg NaCl.

Bảo quản
Ở nhiệt độ không quá 25 °C.

Loại thuốc
Rửa mắt.

Hàm lượng thường dùng
0,9 %.

THUỐC TIÊM NATRI CLORID
Injectio Natrii chloridi

Là dung dịch vô khuẩn của natri 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 natri clorid, NaCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

Định tính
Chế phẩm phải có phản ứng của ion natri và ion clorid (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng
Lấy chính xác 10,0 ml chế phẩm, cho vào một bình nón có dung tích 100 ml, thêm 3 giọt *dung dịch kali cromat (TT)* làm chỉ thị. Chuẩn độ bằng *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* đến khi có tủa hồng.
1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 5,844 mg NaCl.

Bảo quản
Chế phẩm được đóng trong ống thủy tinh 5 ml hàn kín. Để ở nơi nhiệt độ không quá 25 °C.

Loại thuốc
Cung cấp chất điện giải.

Hàm lượng thường dùng
0,9 %.

THUỐC TIÊM TRUYỀN NATRI CLORID ĐẲNG TRƯƠNG
Infusio Natrii chloridi isotonica

Là dung dịch vô khuẩn của natri clorid trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm không được có các chất bảo quản. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" mục "Thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng natri clorid, NaCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

Định tính
Chế phẩm phải có phản ứng của ion natri và ion clorid (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Giới hạn tiểu phân
Khi chế phẩm được đóng ở thể tích 100 ml trở lên, tiến hành xác định giới hạn tiểu phân (Phụ lục 11.8). Chế phẩm phải đạt yêu cầu của phép thử A. Xác định giới hạn tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường.

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,5 EU/ml.
Tiến hành thử theo chuyên luận " Phép thử nội độc tố vi khuẩn" (Phụ lục 13.2).

Định lượng
Lấy chính xác 10,0 ml chế phẩm, cho vào một bình nón có dung tích 100 ml, thêm 3 giọt *dung dịch kali cromat (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* đến khi có tủa hồng.
1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 5,844 mg NaCl.

Bảo quản
Chế phẩm được đóng trong chai thủy tinh trung tính hoặc chai lọ bằng chất dẻo 300 ml, 500 ml, nút kín. Để ở nơi không quá 25 °C.

Loại thuốc
Cung cấp chất điện giải.

Hàm lượng thường dùng
0,9 %.

NATRI HYDROCARBONAT
Natrii hydrocarbonas
Natri bicarbonat

$NaHCO_3$ P.t.l: 84,01

Natri hydrocarbonat phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $NaHCO_3$.

Tính chất
Bột kết tinh trắng. Tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %. Khi đun nóng ở trạng thái khô hoặc ở trong dung dịch, sẽ chuyển dần thành natri carbonat.

Định tính
Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 90 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
A. Thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* vào 5 ml dung dịch S, màu hồng nhạt xuất hiện. Đun nóng, khí bay lên và dung dịch có màu đỏ.
B. Dung dịch S phải cho phản ứng của carbonat và hydrocarbonat (Phụ lục 8.1).
C. Dung dịch S phải cho phản ứng (A) của ion natri (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).

Carbonat
pH của dung dịch S vừa mới pha không được lớn hơn 8,6 (Phụ lục 6.2).

Clorid
Không được quá 0,015 % (Phụ lục 9.4.5).
Thêm 2 ml *acid nitric (TT)* vào 7 ml dung dịch S và pha loãng thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Sulfat
Không được quá 0,015 % (Phụ lục 9.4.14).
Thêm *acid hydrocloric (TT)* vào hỗn dịch chứa 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *nước* đến khi trung tính và thừa khoảng 1 ml rồi pha loãng thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Amoni
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.1).
Lấy 10 ml dung dịch S pha loãng thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử theo phương pháp A. Dùng hỗn hợp gồm 5 ml *nước* và 10 ml *dung dịch amoni mẫu 1 phần triệu NH_4 (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Arsen
Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).
Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp A.

Calci
Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.3).
Thêm *acid hydrocloric (TT)* vào hỗn dịch chứa 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *nước* cho đến khi trung tính, pha loãng thành 15 ml bằng *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 2 ml *acid hydrocloric (TT)* và 18 ml *nước*. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* làm mẫu đối chiếu.

Sắt
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*, pha loãng thành 10 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Định lượng
Hòa tan 1,500 g chế phẩm trong 50 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 1 N (CĐ)*, dùng 0,2 ml *dung dịch da cam methyl (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 N (CĐ)* tương đương với 84,0 mg $NaHCO_3$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Kháng acid, điều trị thiếu hụt điện giải.

THUỐC BỘT NATRI HYDROCARBONAT
Pulveres Natrii hydrocarbonas

Chế phẩm là thuốc bột uống có chứa natri hydrocarbonat. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng natri hydrocarbonat, $NaHCO_3$, không ít hơn 0,985 g trong 1 g chế phẩm.

Tính chất
Bột trắng, khô rời không vón cục, vị mặn.

Định tính
Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 90 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 100 ml bằng cùng dung môi.
A. Lấy 5 ml dung dịch S, thêm vào 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)*, màu hồng nhạt xuất hiện. Đun nóng, khí bay lên và dung dịch có màu đỏ.
B. Chế phẩm cho phản ứng của carbonat và hydrocarbonat (Phụ lục 8.1).
C. Dung dịch S cho phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Carbonat
pH của dung dịch S vừa mới pha không được lớn hơn 8,6 (Phụ lục 6.2).

Định lượng
Hòa tan 1,500 g chế phẩm trong 50 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 1 N (CĐ)*, dùng 0,2 ml *dung dịch da cam methyl (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 N (CĐ)* tương đương với 84,0 mg $NaHCO_3$.

Bảo quản
Chế phẩm đóng gói trong bao kín, bảo quản ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc
Dung dịch làm kiềm hóa, điều hòa cân bằng acid - kiềm.

Hàm lượng thường dùng
5 g, 10 g, 20 g, 50 g, 100 g.

THUỐC TIÊM NATRI HYDROCARBONAT
Injectio Natrii bicarbonas

Là dung dịch vô khuẩn của natri hydrocarbonat trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm có thể chứa chất ổn định 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 natri hydrocarbonat. $NaHCO_3$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

Định tính
Chế phẩm phải cho phản ứng đặc trưng của ion natri và ion hydrocarbonat (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 7,5 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Chất gây sốt
Theo phương pháp Thử chất gây sốt (Phụ lục13.4). Dùng 10 ml chế phẩm đối với thuốc tiêm natri bicarbonat có nồng độ 2,5 % hay ít hơn cho 1 kg trọng lượng thỏ. Đối với chế phẩm có nồng độ natri hydrocarbonat lớn hơn 2,5 % thì pha loãng chế phẩm bằng nước để pha thuốc tiêm không có chất gây sốt để được dung dịch có nồng độ natri hydrocarbonat 2,5 % và dùng 10 ml dung dịch này cho 1 kg trọng lượng thỏ.

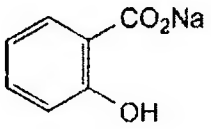
Định lượng
Lấy một thể tích chế phẩm tương ứng với 1 g natri hydrocarbonat. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,5 N (CĐ)*, dùng *dung dịch da cam methyl (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,5 N (CĐ)* tương đương với 42,0 mg $NaHCO_3$.

Bảo quản
Thuốc thường đóng ống thủy tinh trung tính kín. Để nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng acid và thuốc kiềm hóa.

Hàm lượng thường dùng
1,4 %, 4,2 %, 7,5 %, 8,4 %.

NATRI SALICYLAT
Natrii salicylas



$C_7H_5NaO_3$ P.t.l: 160,1

Natri salicylat là natri 2-hydroxybenzencarboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_7H_5NaO_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng hay tinh thể nhỏ không màu hay hình vảy ánh.
Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %.

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 natri salicylat chuẩn.
B. Dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) phải cho phản ứng của salicylat (Phụ lục 8.1).
C. Chế phẩm phải cho phản ứng của natri (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 dioxyd (TT)* được chuẩn bị từ *nước cất* 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 dung dịch màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid
Thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ phenol (TT)* vào 20 ml dung dịch S, dung dịch có màu vàng. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* cần dùng để làm màu của dung dịch chuyển sang màu đỏ tím không quá 2,0 ml.

Clorid
Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.5).
Thêm 5 ml *nước* và 10 ml *acid nitric loãng (TT)* vào 5 ml dung dịch S, sau đó lọc. Pha loãng 10 ml dịch lọc thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Sulfat
Không được quá 0,06 % (Phụ lục 9.4.14).
Pha loãng 2,5 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).
Hòa tan 1,60 g chế phẩm trong 16 ml hỗn hợp *nước - ethanol 96 %* (5 : 10). Lấy 12 ml dung dịch tiến hành thử theo phương pháp 2. Dùng 10 ml dung dịch chì mẫu 2 phần triệu thu được bằng cách pha loãng từ *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT)* với hỗn hợp *nước - ethanol 96 %* (5 : 10), để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,00 g; 105 °C).

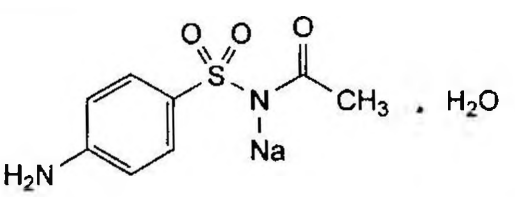
Định lượng
Hòa tan 0,130 g chế phẩm trong 30 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 16,01 mg $C_7H_5NaO_3$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống viêm, giảm đau.

Chế phẩm
Viên nén.

NATRI SULFACETAMID
Sulfacetamidum natricum



$C_8H_9N_2NaO_3S.H_2O$ P.t.l: 254,2

Natri sulfacetamid là natri acetyl[(4-aminophenyl)sulfonyl] azanid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_8H_9N_2NaO_3S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc trắng ánh vàng. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol khan.

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 natri sulfacetamid chuẩn.
B. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT)*. Phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được từ bước sóng 230 nm đến 350 nm có một cực đại hấp thụ tại bước sóng 255 nm. Độ hấp thụ riêng tại bước sóng cực đại từ 660 đến 720, tính theo chế phẩm khan.
C. Hòa tan 1 g chế phẩm trong 10 ml *nước*, thêm 6 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*, lọc lấy tủa. Rửa tủa bằng một lượng nhỏ *nước* và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 4 h. Nhiệt độ nóng chảy của tủa thu được phải từ 181 °C đến 185 °C (Phụ lục 6.7).
D. Hòa tan khoảng 1 mg tủa thu được ở phản ứng định tính C trong 1 ml *nước* bằng cách đun nóng. Dung dịch thu được cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1) với tủa màu đỏ cam tạo thành.
E. Dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) phải cho phản ứng của natri (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 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu VL_4 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Từ 8,0 đến 9,5 (Phụ lục 6.2).
Dùng dung dịch S để đo.

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 trong điều kiện tránh ánh sáng.
Pha động: Acid acetic băng - methanol - nước dùng cho sắc ký (1 : 10 : 89).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg natri sulfacetamid chuẩn và 5 mg *sulfanilamid (TT)* (tạp chất A) trong 1,0 ml pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 4 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 254 nm.
Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 7 lần thời gian lưu của sulfacetamid.
Thời gian lưu tương đối so với sulfacetamid (thời gian lưu khoảng 5 min) của tạp chất A khoảng 0,5. 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 sulfacetamid ít nhất là 5,0.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với 0,5.
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).
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 5 lần 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 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: A. 4-aminobenzensulfonamid (sulfanilamid).
Tạp chất B: *N*-(4-sulfamoylphenyl)acetamid.
Tạp chất C: *N*-[[4-(acetylamino)phenyl]sulfonyl]acetamid.
Tạp chất D: 4,4'-sulfonyldianilin (dapson).

Sulfat
Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.14).
Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước cất* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Thêm 25 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*, lắc 30 min và lọc. Lấy 15 ml dịch lọc để thử.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8)
Lấy 12 ml dịch lọc thu được ở mục Sulfat tiến hành theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Từ 6,0 % đến 8,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,200 g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 50 ml *nước* và 20 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*. Thêm 3 g *kali bromid (TT)*, làm lạnh dung dịch trong nước đá và tiến hành phương pháp chuẩn độ bằng nitrit (Phụ lục 10.4). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo điện.
1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* tương đương với 23,62 mg $C_8H_9N_2NaO_3S$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng khuẩn.

Chế phẩm
Thuốc nhỏ mắt.

NATRI SULFAT
Natrii sulfas
Natri sulfat ngậm mười phân tử nước

$Na_2SO_4.10H_2O$ P.t.l: 322,2

Natri sulfat phải chứa từ 98,5 % % đến 101,0 % Na_2SO_4, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng hoặc tinh thể trong suốt không màu.
Dễ tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.
Tan một phần trong nước kết tinh của chính nó ở khoảng 33 °C.

Định tính
A. Chế phẩm phải cho phản ứng của natri (Phụ lục 8.1).
B. Chế phẩm phải cho phản ứng của sulfat (Phụ lục 8.1).
C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Mất khối lượng do làm khô.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* được chuẩn bị từ *nước cất* và pha loãng thành 100 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 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Lượng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* cần dùng để làm dung dịch chuyển màu không quá 0,5 ml.

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.

Calci
Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.3), nếu chế phẩm được dùng để sản xuất thuốc tiêm truyền.
Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước cất* và tiến hành thử.

Sắt
Không được quá 40 phần triệu (Phụ lục 9.4.13), nếu chế phẩm được dùng để sản xuất thuốc tiêm truyền.
Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 10 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Magnesi
Không được quá 0,01 %, nếu chế phẩm được dùng để sản xuất thuốc tiêm truyền.
Thêm 1 ml *glycerin 85 % (TT)*, 0,15 ml *dung dịch vàng titan (TT)*, 0,25 ml *dung dịch amoni oxalat 4 % (TT)* và 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* vào 10 ml dung dịch S, lắc đều. Dung dịch thu được nếu có màu hồng thì màu không được đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị đồng thời trong cùng một điều kiện, nhưng thay 10 ml dung dịch S bằng hỗn hợp 5 ml *dung dịch magnesi mẫu 10 phần triệu Mg (TT)* và 5 ml *nước*.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 12 ml dung dịch S, tiến hành 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
Từ 52,0 % đến 57,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 30 °C trong 1 h; sau đó 130 °C).

Định lượng
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 40 ml *nước*. Thêm vào dung dịch thu được hỗn hợp gồm có 0,2 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và 80 ml *methanol (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch chì nitrat 0,1 M (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2) dùng điện cực chọn lọc chì làm điện cực chỉ thị và điện cực bạc - bạc clorid làm điện cực đối chiếu.
1 ml *dung dịch chì nitrat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 14,20 mg Na_2SO_4.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Thuốc nhuận tràng.

Nhãn
Nhãn cần ghi rõ nếu chế phẩm phù hợp dùng để sản xuất thuốc tiêm.

NATRI SULFAT KHAN
Natrii sulfas anhydricum

Na_2SO_4 P.t.l: 142,0

Natri sulfat khan phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % Na_2SO_4, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm. Dễ tan trong nước.

Định tính
A. Chế phẩm phải cho phản ứng của natri (Phụ lục 8.1).
B. Chế phẩm phải cho phản ứng của sulfat (Phụ lục 8.1).
C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Mất khối lượng do làm khô.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 2,2 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* được chuẩn bị từ *nước cất* và pha loãng thành 100 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 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Lượng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* cần dùng để làm dung dịch chuyển màu không quá 0,5 ml.

Clorid
Không được quá 0,045 % (Phụ lục 9.4.5).
Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Calci
Không được quá 0,045 % (Phụ lục 9.4.3), nếu chế phẩm được dùng để sản xuất thuốc tiêm truyền.
Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước cất* và tiến hành thử.

Sắt
Không được quá 90 phần triệu (Phụ lục 9.4.13), nếu chế phẩm được dùng để sản xuất thuốc tiêm truyền. Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 10 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Magnesi
Không được quá 0,02 %, nếu chế phẩm được dùng để sản xuất thuốc tiêm truyền.
Thêm 1 ml *glycerin 85 % (TT)*, 0,15 ml *dung dịch vàng titan (TT)*, 0,25 ml *dung dịch amoni oxalat 4 % (TT)* và 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* vào 10 ml dung dịch S, lắc đều. Dung dịch thu được nếu có màu hồng thì màu không được đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị đồng thời trong cùng một điều kiện, nhưng thay 10 ml dung dịch S bằng hỗn hợp 5 ml *dung dịch magnesi mẫu 10 phần triệu Mg (TT)* và 5 ml *nước*.

Kim loại nặng
Không được quá 45 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 12 ml dung dịch S, tiến hành 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; 130 °C).

Định lượng
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 40 ml *nước*. Thêm vào dung dịch thu được hỗn hợp gồm có 0,2 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và 80 ml *methanol (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch chì nitrat 0,1 M (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2) dùng điện cực chọn lọc chì làm điện cực chỉ thị và điện cực bạc - bạc clorid làm điện cực đối chiếu.
1 ml *dung dịch chì nitrat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 14,20 mg Na_2SO_4.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Thuốc nhuận tràng.

Nhãn
Nhãn cần ghi rõ nếu chế phẩm phù hợp dùng để sản xuất thuốc tiêm.

NATRI THIOSULFAT
Natrii thiosulfas
Natri hyposulfit

$Na_2S_2O_3.5H_2O$ P.t.l: 248,2

Natri thiosulfat phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $Na_2S_2O_3.5H_2O$.

Tính chất
Tinh thể trong, không màu, lên hoa trong không khí khô. Rất tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %, tan trong nước kết tinh của nó ở khoảng 49 °C.

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.
A. Chế phẩm làm mất màu *dung dịch iod - iodid (TT)*.
B. Lấy 0,5 ml dung dịch S, thêm 0,5 ml *nước*, 2 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N* có tủa trắng chuyển nhanh sang vàng rồi dần dần sang đen.
C. Lấy 2,5 ml dung dịch S, thêm 2,5 ml *nước*, 1 ml *acid hydrocloric (TT)*, sẽ xuất hiện tủa lưu huỳnh và khí bay ra sẽ làm xanh *giấy tẩm hồ tinh bột có iodat (TT)*.
D. 1 ml dung dịch S phải cho phản ứng (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong 50 ml *nước cất*, thêm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 100 ml bằng *nước cất*.
Dung dịch vừa pha xong phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Từ 6,0 đến 8,4 (Phụ lục 6.2).
Dùng dung dịch S vừa pha xong để đo.

Sulfat và sulfit
Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.4.14).
Pha loãng 2,5 ml dung dịch S vừa pha xong thành 10 ml bằng *nước cất*. Hút 3 ml dung dịch thu được, thêm 2 ml *dung dịch iod - iodid (TT)*, thêm tiếp từng giọt *dung dịch iod - iodid (TT)* cho đến khi có màu vàng rất nhạt bền vững. Pha loãng với *nước cất* thành 15 ml và tiến hành thử.

Sulfid
Thêm 0,5 ml *dung dịch natri nitroprusiat 0,5 % (TT)* mới pha vào 10 ml dung dịch S, dung dịch thu được không được có màu tím.

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu.
Thêm 0,05 ml *dung dịch natri sulfid (TT)* vào 10,0 ml dung dịch S, để yên 2 min. Dung dịch thu được không được có màu đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu có chứa 10 ml *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* và 0,05 ml *dung dịch natri sulfid (TT)*.

Định lượng
Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 20 ml *nước* và chuẩn độ bằng *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)*. Vào lúc cuối chuẩn độ, thêm 1 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* tương đương với 24,82 mg $Na_2S_2O_3.5H_2O$.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Điều trị ngộ độc cyanid.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, viên nén.

VIÊN NÉN NATRI THIOSULFAT
Tabellae Natrii thiosulfas

Là viên nén bao tan trong ruột chứa natri thiosulfat.
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 natri thiosulfat, $Na_2S_2O_3.5H_2O$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Dung dịch S: Loại bỏ lớp bao của viên, nghiền thành bột mịn. Lấy lượng bột chế phẩm tương ứng với khoảng 1,0 g natri thiosulfat hòa tan trong 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, lọc.

A. Dung dịch S cho phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).
B. Lấy 1 ml dung dịch S, thêm vài giọt *dung dịch iod 0,1 N (TT)*, màu biến mất.
C. Lấy 1 ml dung dịch S, thêm 1 ml *acid hydrocloric (TT)*, sẽ xuất hiện tủa lưu huỳnh và có mùi của lưu huỳnh dioxyd.
D. Lấy 1 ml dung dịch S, thêm 2 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (TT)*, sẽ xuất hiện tủa trắng chuyển nhanh sang vàng rồi dần dần sang đen.

Độ rã
Viên phải đáp ứng yêu cầu trong mục "Phép thử độ rã của viên bao tan trong ruột" (Phụ lục 11.7).

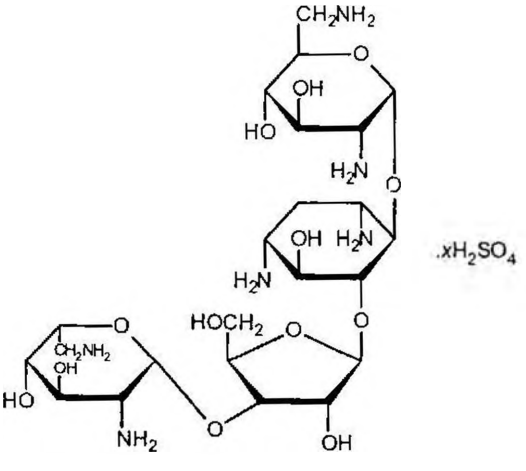
Định lượng
Cân 20 viên đã loại bỏ lớp bao, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác lượng bột viên nghiền mịn tương ứng khoảng 0,5 g natri thiosulfat, hòa tan trong 20 ml *nước* và chuẩn độ bằng *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)*. Vào lúc cuối chuẩn độ, thêm 1 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)*.
1 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* tương đương với 24,82 mg $Na_2S_2O_3.5H_2O$.

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

Loại thuốc
Thuốc giải độc. Chống nấm.

Hàm lượng thường dùng
0,33 g.

NEOMYCIN SULFAT
Neomycini sulfas



$C_{23}H_{46}N_6O_{13}.xH_2SO_4$ P.t.l: 615 (dạng base)

Neomycin sulfat là hỗn hợp muối sulfat của các chất được sản xuất bằng cách nuôi cấy một số chủng *Streptomyces fradiae* chọn lọc, thành phần chính là muối sulfat của 2-deoxy-4-*O*-(2,6-diamino-2,6-dide-oxy-α-D-glucopyranosyl)-5-*O*-[3-*O*-(2,6-diamino-2,6-dideoxy-β-L-idopyranosyl)-β-D-ribofuranosyl]-D-streptamin (neomycin B). Hoạt lực không được nhỏ hơn 680 IU trong 1 mg, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột màu trắng hoặc trắng ngà, hút ẩm. Rất dễ tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong aceton.

Định tính
A. Trong phần Neomycin C, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).
B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion sulfat (Phụ lục 8.1).

pH
Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch có pH từ 5,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng
Từ +53,5° đến +59,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Neamin
Không được quá 2 %.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel H.
Dung môi khai triển: Dicloromethan - amoniac - methanol (10 : 20 : 30).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,5 mg neamin chuẩn trong 1,0 ml *nước*.
Dung dịch đối chiếu (2): Trộn 0,5 ml dung dịch thử và 0,5 ml dung dịch đối chiếu (1).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl thành dải 5 mm mỗi dung dịch trên. Để khô vết. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được ít nhất 8 cm. Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Phun *thuốc thử ninhydrin và kẽm clorid (TT)* và sấy bản mỏng ở 110 °C trong 15 min. Phun bản mỏng lần nữa với thuốc thử trên và sấy lại ở 110 °C trong 15 min. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết tương ứng với neamin không được đậm hơn vết 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 chính tách rõ rệt.

Neomycin C
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel.
Dung môi khai triển: Methanol - dung dịch natri clorid 20 % (20 : 80).
Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 30 mg framycetin sulfat chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 25,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 40 mg neomycin sulfat chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl thành dải 5 mm mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được ít nhất 12 cm. Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Phun *dung dịch ninhydrin (TT)* và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết neomycin C (có R_f hơi nhỏ hơn R_f của vết chính) không được đậm hơn vết của dung dịch đối chiếu (1) (15 %), nhưng phải đậm hơn vết của dung dịch đối chiếu (2) (3 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) có một vết với R_f hơi nhỏ hơn R_f của vết chính.

Sulfat
Từ 27,0 % đến 31,0 % sulfat (SO_4) tính theo chế phẩm đã làm khô.
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 100 ml *nước* và điều chỉnh đến pH 11 bằng *amoniac (TT)*. Thêm 10,0 ml *dung dịch bari clorid 0,1 M (CĐ)* và khoảng 0,5 mg *đỏ tía phthalein (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch Trilon B 0,1 M (CĐ)*, khi dung dịch bắt đầu chuyển màu, thêm 50 ml *ethanol 96 % (TT)*, tiếp tục chuẩn độ đến khi màu xanh tím biến mất.
1 ml *dung dịch bari clorid 0,1 M (CĐ)* tương đương với 9,606 mg sulfat (SO_4).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 8,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 60 °C, áp suất không quá 0,7 kPa, phosphor pentoxyd, 3 h).

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

Định lượng
Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp Thử vi sinh vật (Phụ lục 13.9).

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Chế phẩm
Viên nén, dung dịch uống, dịch nhỏ mắt, nhỏ tai, mỡ tra mắt, mỡ và kem bôi ngoài da.

THUỐC NHỎ MẮT NEOMYCIN
Collyrium Neomycini

Thuốc nhỏ mắt neomycin là dung dịch vô khuẩn của neomycin sulfat trong nước. Có thể có thêm tá dược thích hợp.
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 neomycin từ 90,0 % đến 130,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong suốt, không màu đến vàng nhạt.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Methanol - amoniac 13,5 M - cloroform (60 : 40 : 20)
Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch neomycin sulfat chuẩn 0,5 %.
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa đồng lượng thể tích của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng một lượng thể tích dung dịch chế phẩm tương đương với 3,5 IU neomycin, 1 µl dung dịch đối chiếu (1), 1 µl dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí, phun *dung dịch ninhydrin 1 % trong butanol* và sấy ở 105 °C trong 2 min.
Vết chính màu đỏ trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, hình dạng, màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) chỉ cho 1 vết chính màu đỏ duy nhất.
B. Dung dịch chế phẩm phải cho phản ứng của sulfat (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 6,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

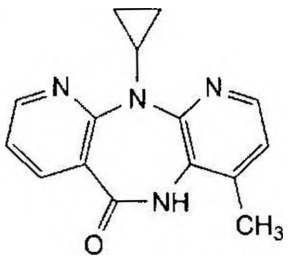
Định lượng
Lấy chính xác một thể tích chế phẩm có chứa 17 500 IU neomycin vào bình định mức 50 ml, thêm *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Tiến hành định lượng theo Phụ lục 13.9 Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Hàm lượng thường dùng
17 000 IU/10 ml, 34 000 IU/10 ml.

NEVIRAPIN KHAN
Nevirapinum anhydricum



$C_{15}H_{14}N_4O$ P.t.l: 266,3

Nevirapin khan là 11-cyclopropyl-4-methyl-5,11-dihydro-6*H*-dipyrido [3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]diazepin-6-on, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_{15}H_{14}N_4O$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột màu trắng hay gần như trắng.
Thực tế không tan trong nước, hơi tan hoặc khó tan trong methylen clorid, khó tan trong methanol.

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 nevirapin chuẩn.
B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Mất khối lượng do làm khô.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - dung dịch amoni dihydrophosphat 0,288 % được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (20 : 80).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 24,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp 4 ml *acetonitril (TT)* và 80 ml pha động, siêu âm đến khi tan hoàn toàn và pha loãng thành 100,0 ml với pha động.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 3,0 ml dung dịch thử (1) thành 25,0 ml với pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml với pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Thêm 2,0 ml pha động vào một lọ nevirapin chuẩn dùng để định tính pic (có chứa tạp A, B và C), lắc và siêu âm trong 1 min.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 24,0 mg nevirapin khan chuẩn trong hỗn hợp 4 ml *acetonitril (TT)* và 80 ml pha động, siêu âm đến khi tan hoàn toàn và pha loãng thành 100,0 ml với pha động. Pha loãng 3,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml với pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *hexadecylamidylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 35 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1) và (2).
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 10 lần thời gian lưu của nevirapin.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo nevirapin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để định tính các pic tạp chất A, B và C.
Thời gian lưu tương đối so với nevirapin (thời gian lưu khoảng 8 min) của tạp chất B khoảng 0,7; tạp chất A khoảng 1,5 và tạp chất C khoảng 2,8.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2), hệ số phân giải giữa pic tạp chất B và pic nevirapin không nhỏ hơn 5.
Giới hạn:
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1):
Tạp chất A, B, C: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 lần 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 diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).
Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,6 %).
Bỏ qua các 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: 11-ethyl-4-methyl-5,11-dihydro-6*H*-dipyrido[3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]diazepin-6-on.
Tạp chất B: 4-methyl-5,11-dihydro-6*H*-dipyrido[3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]diazepin-6-on.
Tạp chất C: 4-methyl-11-propyl-5,11-dihydro-6*H*-dipyrido[3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]diazepin-6-on.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8)
Lấy 0,50 g chế phẩm, tiến hành thử theo phương pháp 7.
Dùng 1,0 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; 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).
Tiến hành như mô tả trong phần Tạp chất liên quan với những thay đổi sau:
Tiến hành sắc ký với 25 µl dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (3)

Tính hàm lượng phần trăm nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic nevirapin trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng $C_{15}H_{14}N_4O$ trong nevirapin khan chuẩn.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Ức chế enzym phiên mã ngược thuộc nhóm non-nucleosid, kháng HIV.

Chế phẩm
Thuốc viên nén, hỗn dịch uống.

VIÊN NÉN NEVIRAPIN
Tabellae Nevirapini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa nevirapin.
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 nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn, tương ứng với khoảng 0,02 g nevirapin, với 100 ml *methanol (TT)*, lọc và pha loãng 5 ml dịch lọc thành 50 ml với *methanol (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở dải sóng từ 220 nm đến 350 nm phải phù hợp với phổ của dung dịch nevirapin chuẩn có nồng độ tương đương, trong cùng dung môi.
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 nevirapin 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 hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian thử qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, pha loãng bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ nevirapin khoảng 0,02 mg/ml. Đo độ hấp thụ của dung dịch thử ở bước sóng cực đại khoảng 313 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch nevirapin chuẩn có cùng nồng độ pha trong môi trường hòa tan.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, 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).
Dung dịch đệm phosphat pH 3,0, pha động, dung dịch chuẩn, dung dịch thử và *điều kiện sắc ký*: Chuẩn bị như mục Định lượng.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký đối với dung dịch thử và ghi lại sắc đồ trong khoảng thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của pic nevirapin.
Hàm lượng các tạp chất nếu có trên sắc ký đồ của dung dịch thử được tính theo phương pháp chuẩn hóa (Phụ lục 5 các kỹ thuật tách sắc ký).
Giới hạn: Mỗi tạp chất không được quá 1,0 %, tổng các tạp chất không được quá 2,0 %. Bỏ qua các pic của mẫu trắng và các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 %.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm phosphat pH 3,0: Hòa tan 12,0 g *natri dihydrophosphat khan (TT)* trong 800 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 3,0 ± 0,05 bằng *acid phosphoric (TT)* và pha loãng bằng *nước* vừa đủ 1000 ml.
Pha động: *Acetonitril - methanol - dung dịch đệm phosphat pH 3,0* (20 : 20 : 60).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng nevirapin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, khoảng 0,5 mg/ml.
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 ứng với khoảng 50 mg nevirapin, vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml pha động và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều và lọc.
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 230 nm.
Tốc độ dòng: 1,2 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, số đĩa lý thuyết của cột tính theo pic nevirapin không được nhỏ hơn 7500; hệ số đối xứng của pic nevirapin không được lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic nevirapin 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 nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic nevirapin thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{15}H_{14}N_4O$ trong nevirapin chuẩn.

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

Loại thuốc
Kháng virus.

Hàm lượng thường dùng
200 mg.

NHÔM HYDROXYD KHÔ
Aluminii hydroxydum siccum

Nhôm hydroxyd khô là nhôm oxyd ngậm nước, phải chứa từ 47,0 % đến 60,0 % Al_2O_3 (P.t.l: 102,0).

Tính chất
Bột trắng vô định hình.
Thực tế không tan trong nước, tan trong các acid vô cơ loãng và trong các dung dịch hydroxyd kiềm.

Định tính
Dung dịch S: Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong 7,5 ml *acid hydrocloric (TT)* bằng cách đun nóng trên cách thủy và pha loãng thành 50 ml bằng *nước*.
Dung dịch S phải cho phản ứng của ion nhôm (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu số II (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VL_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn kiềm
Lắc 1,0 g chế phẩm với 20 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* trong 1 min và lọc. Thêm vào 10 ml dịch lọc, 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)*. Dung dịch nếu có màu hồng, phải mất màu khi cho thêm 0,3 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)*.

Khả năng trung hòa
Tiến hành phép thử ở 37 °C.
Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 100 ml *nước*, đun nóng, thêm 100,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* đã được làm nóng trước và khuấy liên tục. pH của dung dịch sau 10 min, 15 min và 20 min không được dưới 1,8; 2,3 và 3,0 và ở bất kỳ thời điểm nào cũng không được quá 4,5. Thêm 10,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,5 N (CĐ)* đã được làm nóng trước, khuấy liên tục trong 1 h và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đến pH 3,5. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đã dùng không được quá 35,0 ml.

Clorid
Không được quá 1 % (Phụ lục 9.4.5).
Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* bằng cách làm nóng và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*. Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Sulfat
Không được quá 1 % (Phụ lục 9.4.14).
Pha loãng 4 ml dung dịch S thành 100 ml bằng *nước*. Lấy 15 ml dung dịch thu được và tiến hành thử.

Arsen
Không được quá 4 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).
Lấy 10 ml dung dịch S tiến hành thử theo phương pháp A.

Kim loại nặng
Không được quá 60 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Trung hòa 10 ml dung dịch S bằng *amoniac đậm đặc (TT)*, dùng *dung dịch vàng metanil (TT)* làm chỉ thị ngoại. Lọc nếu cần, rồi pha loãng thành 15 ml bằng *nước*. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp I. Dùng 10 ml *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/g.
Xác định bằng phương pháp đĩa thạch (Phụ lục 13.6).
Chế phẩm không được có vi khuẩn đường ruột, các vi khuẩn Gram âm khác và *Escherichia coli* (Phụ lục 13.6).

Định lượng
Hòa tan 0,800 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)* bằng cách đun nóng trên cách thủy. Để nguội và pha loãng với *nước* thành 50,0 ml. Thêm vào 10,0 ml dung dịch này *dung dịch amoniac 6 M (TT)* cho tới khi bắt đầu xuất hiện tủa. Thêm một lượng tối thiểu *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* cần thiết để hòa tan tủa và pha loãng với *nước* thành 20 ml. Tiến hành chuẩn độ nhôm theo phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).
1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 5,098 mg Al_2O_3.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ dưới 30 °C.

Loại thuốc
Kháng acid dạ dày.

Chế phẩm
Viên nén, hỗn dịch.

NHÔM PHOSPHAT KHÔ
Aluminii phosphas siccum

$AlPO_4.H_2O$ P.t.l: 122,0 (khan)

Nhôm phosphat khô chủ yếu là nhôm phosphat đã hydrat hóa, phải chứa từ 94,0 % đến 102,0 % $AlPO_4$ tính trên chế phẩm đã nung.

Tính chất
Bột màu trắng hay gần trắng. Rất khó tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %, tan trong các dung dịch loãng của acid vô cơ và kiềm hydroxyd.

Định tính
Dung dịch S: Hòa tan 2,00 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S cho phản ứng của ion nhôm và phản ứng B của ion phosphat (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
Hỗn dịch chế phẩm 4 % trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* có pH từ 5,5 đến 7,2 (Phụ lục 6.2).

Khả năng trung hòa
Cân 0,50 g chế phẩm, thêm 30 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* ở 37 °C và duy trì nhiệt độ 37 °C trong 15 min, khuấy liên tục, pH của hỗn hợp này ở 37 °C sau 15 min phải từ 2,0 đến 2,5 (Phụ lục 6.2).

Arsen
Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.2, phương pháp A). Dùng 1,0 g chế phẩm.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được để 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 1,3 % (Phụ lục 9.4.5).
Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* và pha loãng thành 200 ml bằng *nước*. Lấy 15 ml dung dịch thu được và tiến hành thử.

Sulfat
Không được quá 0,6 % (Phụ lục 9.4.14).
Pha loãng 8 ml dung dịch S thành 100 ml bằng *nước*. Lấy 15 ml dung dịch thu được và tiến hành thử.

Phosphat tan
Không được quá 1,0 % tính theo PO_4^{3-}.
Dung dịch thử: Lắc 5,0 g chế phẩm với 150 ml *nước* trong 2 h, lọc và rửa phễu lọc bằng 50 ml *nước*. Tập trung dịch lọc và nước rửa, thêm *nước* vừa đủ 250,0 ml. Pha loãng 10 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,86 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 5 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 3 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 5 ml bằng *nước*.
Cách tiến hành: Lấy 5,0 ml của mỗi dung dịch trên, thêm vào mỗi dung dịch 4 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)*, 1 ml *dung dịch amoni molybdat (TT)*, 5 ml *nước* và 2 ml dung dịch có chứa 0,10 g *4-methyl-aminophenol sulfat (TT)*, 0,5 g *natri sulfit khan (TT)* và 20,0 g *natri metabisulfit (TT)* trong 100 ml *nước*. Trộn đều, để yên trong 15 min và thêm *nước* vừa đủ 25 ml. Để yên tiếp 15 min và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng 730 nm.
Tính hàm lượng phosphat tan từ đường chuẩn được thiết lập bởi các dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

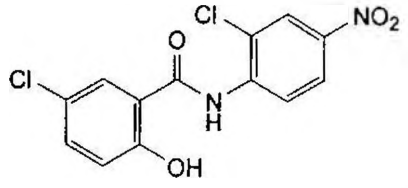
Mất khối lượng do nung
Từ 10,0 % đến 20 %.
(1,000 g, nung 800 °C đến khối lượng không đổi).

Định lượng
Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*. Lấy 10,0 ml dung dịch thu được, thêm 10,0 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* và 30 ml hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch amoni acetat (TT)* và *dung dịch acid acetic loãng (TT)*. Đun sôi trong 3 min, làm lạnh. Thêm 25 ml *ethanol 96 % (TT)* và 1 ml *dung dịch dithizon 0,025 %* mới pha trong *ethanol 96 % (TT)*. Chuẩn độ lượng natri edetat 0,1 M thừa bằng *dung dịch kẽm sulfat 0,1 M (CĐ)* đến khi màu chuyển sang hồng.
1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 12,20 mg $AlPO_4$.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Kháng acid dạ dày.

NICLOSAMID KHAN
Niclosamidum anhydricum



$C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$ P.t.l: 327,1

Niclosamid khan là 5-cloro-*N*-(2-cloro-4-nitrophenyl)-2-hydroxybenzamid, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Tinh thể mịn màu trắng ánh vàng hoặc màu hơi vàng.
Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong aceton, khó tan trong ethanol.

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 niclosamid khan chuẩn. Chuẩn bị mẫu thử bằng cách trộn 0,5 mg chế phẩm với 0,3 g *kali bromid (TT)* và nén thành viên nén.
B. Điểm chảy: Từ 227 °C đến 232 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*, thêm 0,1 g *kẽm bột (TT)*, đun nóng trong cách thủy 10 min, để nguội và lọc. Thêm vào dịch lọc 1 ml *dung dịch natri nitrit 0,5 %* và để yên 3 min. Thêm 2 ml *dung dịch amoni sulfamat 2 %*, lắc, để yên 3 min và thêm 2 ml *dung dịch naphthylethylendiamin dihydroclorid 0,5 % (TT)*. Màu tím xuất hiện.

D. Đốt chế phẩm trên dây đồng bằng ngọn lửa không màu. Ngọn lửa chuyển màu xanh lục.

E. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Mất khối lượng do làm khô.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp đồng thể tích của *acetonitril (TT)* và *dung dịch chứa 0,2 % kali dihydrophosphat, 0,1 % dinatri hydrophosphat, 0,2 % tetrabutylamoni hydrosulfat*.

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* bằng cách đun nóng nhẹ, để nguội và thêm *methanol (TT)* vừa đủ 50,0 ml.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *acetonitril (TT)*. Pha loãng tiếp 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng *acetonitril (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành: Tiêm dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic niclosamid không thấp hơn 20 % của thang đo. Tiêm dung dịch thử và tiến hành sắc ký trong khoảng thời gian gấp hai lần thời gian lưu của pic niclosamid. Trên sắc đồ của dung dịch thử: Tổng diện tích của các pic phụ, trừ pic niclosamid và pic dung môi, không được lớn hơn bốn lần diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 10 % diện tích của pic niclosamid trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,005 %).

Acid 5-clorosalicylic

Không được quá 60 phần triệu.

Dung dịch thử: Thêm 15 ml *nước* vào 1,0 g chế phẩm, đun sôi 2 min, để nguội, lọc qua màng lọc 0,45 µm, rửa màng lọc. Gộp dịch lọc và dịch rửa, pha loãng dịch thu được thành 20,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 30 mg *acid 5-clorosalicylic (TT)* trong 20 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước*.

Cách tiến hành: Thêm lần lượt 0,1 ml *dung dịch sắt (III) clorid 1,3 % (TT)* vào 10,0 ml dung dịch thử và 10,0 ml dung dịch đối chiếu. Màu tím tạo thành trong dung dịch thử không được đậm hơn màu tím tạo thành trong dung dịch đối chiếu.

2-Cloro-4-nitroanilin

Không được quá 0,01 %.

Dung dịch thử: Thêm 5 ml *methanol (TT)* vào 0,250 g chế phẩm, đun sôi, để nguội. Thêm 45 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*, đun sôi, để nguội, lọc rồi pha loãng dịch lọc thành 50,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg *2-cloro-4-nitroanilin (TT)* trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *methanol (TT)*. Pha loãng 2,0 ml dung dịch này thành 20,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*.

Cách tiến hành: Thêm lần lượt 0,5 ml *dung dịch natri nitrit 0,5 %* vào 10,0 ml dung dịch thử và 10,0 ml dung dịch đối chiếu. Để yên 3 min. Thêm 1 ml *dung dịch amoni sulfamat 2 %*, lắc, để yên trong 3 min rồi thêm 1 ml *dung dịch naphthylethylendiamin dihydroclorid 0,5 % (TT)*. Màu tím hồng tạo thành trong dung dịch thử không được đậm hơn màu tím hồng tạo thành trong dung dịch đối chiếu.

Clorid

Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.4.5).

Thêm hỗn hợp gồm 1,2 ml *acid acetic (TT)* và 40 ml *nước* vào 2,0 g chế phẩm, đun sôi trong 2 min, để nguội và lọc. Lấy 2 ml dịch lọc pha loãng với *nước* thành 15 ml để thử.

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

Cân chính xác khoảng 0,300 g chế phẩm hòa tan trong 80 ml hỗn hợp đồng thể tích *aceton (TT)* và *methanol (TT)*. Định lượng bằng *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M (CĐ)* tương đương với 32,71 mg $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

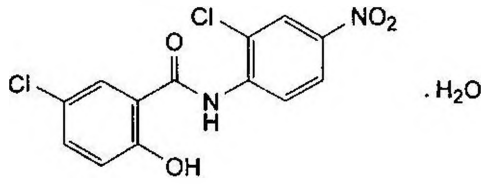
Trị giun sán.

Chế phẩm

Viên nén.

NICLOSAMID MONOHYDRAT

Niclosamidi monohydratum



$C_{13}H_8Cl_2N_2O_4.H_2O$ P.t.l: 345,1

Niclosamid monohydrat là 5-cloro-*N*-(2-cloro-4-nitrophenyl)-2-hydroxybenzamid monohydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể mịn màu vàng.

Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong aceton, khó tan trong ethanol.

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 sau khi đã sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 4 h phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của niclosamid khan chuẩn.

B. Điểm chảy của chế phẩm sau khi đã sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 4 h phải từ 227 °C đến 232 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*, thêm 0,1 g *bột kẽm (TT)*, đun nóng cách thủy 10 min, làm lạnh và lọc. Thêm vào dịch lọc 1 ml *dung dịch natri nitrit 0,5 %* và để yên 3 min. Thêm 2 ml *dung dịch amoni sulphamat 2 %*, lắc, để yên 3 min và thêm 2 ml *dung dịch naphthyl ethylendiamin dihydroclorid 0,5 % (TT)*. Màu tím xuất hiện.

D. Đốt chế phẩm trên lưới đồng bằng ngọn lửa không màu. Ngọn lửa chuyển màu xanh lá cây.

E. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Mất khối lượng do làm khô.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril - dung dịch chứa 0,2 % kali dihydrophosphat, 0,1 % dinatri hydrophosphat, 0,2 % tetrabutylamoni hydrosulfat* (1 : 1).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *methanol (TT)*, đun nóng nhẹ, làm lạnh và thêm *methanol (TT)* vừa đủ 50,0 ml.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *acetonitril (TT)*. Pha loãng tiếp 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng *acetonitril (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp hai lần thời gian lưu của pic niclosamid.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic niclosamid không thấp hơn 20 % của thang đo.

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

Tổng diện tích của các pic phụ, trừ pic niclosamid và pic dung môi, không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 10 % diện tích của pic niclosamid trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu.

Acid 5-clorosalicylic

Không được quá 60 phần triệu.

Dung dịch thử: Thêm 15 ml *nước* vào 1,0 g chế phẩm, đun sôi 2 min, làm lạnh, lọc qua màng lọc 0,45 µm, rửa màng lọc. Gộp dịch lọc và dịch rửa, pha loãng dịch thu được thành 20,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 30 mg *acid 5-clorosalicylic (TT)* trong 20 ml *methanol (TT)* và pha loãng với *nước* thành 100 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước*.

Cách tiến hành: Thêm lần lượt 0,1 ml *dung dịch sắt (III) clorid 1,3 % (TT)* vào 10,0 ml dung dịch thử và 10,0 ml dung dịch đối chiếu. Màu tím của dung dịch thử không được đậm hơn màu tím của dung dịch đối chiếu.

2-Cloro-4-nitroanilin

Không được quá 0,01 %.

Dung dịch thử: Thêm 5 ml *methanol (TT)* vào 0,250 g chế phẩm đun sôi, làm lạnh. Thêm 45 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*, đun sôi, làm lạnh, lọc rồi pha loãng dịch lọc thành 50,0 ml với *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg *2-cloro-4-nitroanilin (TT)* trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Lấy 1 ml dung dịch thu được pha loãng với *methanol (TT)* thành 100 ml. Pha loãng tiếp 2 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*.

Cách tiến hành: Thêm lần lượt 0,5 ml *dung dịch natri nitrit 0,5 %* vào 10,0 ml dung dịch thử và 10,0 ml dung dịch đối chiếu. Để yên 3 min. Thêm 1 ml *dung dịch amoni sulphamat 2 %*, lắc, để yên trong 3 min rồi thêm 1 ml *dung dịch naphthylethylendiamin dihydroclorid 0,5 % (TT)*. Màu tím hồng tạo thành trong dung dịch thử không được đậm hơn màu trong dung dịch đối chiếu.

Clorid

Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.4.5).

Thêm hỗn hợp gồm 1,2 ml *acid acetic (TT)* và 40 ml *nước*

vào 2,0 g chế phẩm, đun sôi trong 2 min, làm lạnh và lọc. Pha loãng 2 ml dịch lọc thành 15 ml bằng *nước* để thử.

Mất khối lượng do làm khô
Từ 4,5 % đến 6,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C đến 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
Cân chính xác khoảng 0,300 g chế phẩm hòa tan trong 80 ml hỗn hợp dung môi đồng thể tích *aceton (TT)* và *methanol (TT)*. Định lượng bằng *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M (CĐ)* tương đương với 32,71 mg $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Trị giun sán.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN NICLOSAMID
Tabellae Niclosamidi

Là viên nén chứa niclosamid khan hoặc niclosamid monohydrat. 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 niclosamid, $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Đun nóng một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,5 g niclosamid khan với 25 ml *ethanol 96 % (TT)* nóng, lọc nóng và bay hơi dịch lọc cho tới khô trên cách thủy. Cắn thu được để làm các phản ứng sau:
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn phải phù hợp với phổ hồng ngoại của niclosamid chuẩn. Nếu phổ thu được không phù hợp với phổ chuẩn thì sấy cắn ở 120 °C trong 1 h và ghi phổ mới.
B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch cắn 0,001 % trong *ethanol 96 % (TT)* ở bước sóng từ 230 nm đến 360 nm có cực đại hấp thụ ở khoảng 335 nm.
C. Đun nóng 50 mg cắn với 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và 0,1 g *kẽm bột (TT)* trong cách thủy 10 min, làm nguội và lọc. Thêm vào dịch lọc 0,5 ml *dung dịch natri nitrit 1 % (TT)* và để yên 10 min. Thêm tiếp vào đó 2 ml *dung dịch amoni sulphamat 2 %*, lắc, để yên 10 min và thêm vào 2 ml *dung dịch N-(1-naphthyl) ethylendiamin dihydroclorid 0,5 % (TT)*, dung dịch chuyển thành màu tím.

2-Cloro-4-nitroanilin
Đun sôi một lượng bột viên tương ứng 0,10 g niclosamid khan với 20 ml *methanol (TT)* trong 2 min, làm nguội, thêm *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* vừa đủ 50 ml và lọc. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,5 ml *dung dịch natri nitrit 0,5 % (TT)* và để yên 10 min. Thêm 1 ml *dung dịch amoni sulphamat 2 %*, lắc, để yên 10 min và thêm tiếp 1 ml *dung dịch N-(1-naphthyl) ethylendiamin dihydroclorid 0,5 % (TT)*. Màu tạo thành không được đậm hơn màu của dung dịch gồm 20 ml *methanol (TT)* chứa 10 µg *2-cloro-4-nitroanilin (TT)* được tiến hành đồng thời trong cùng điều kiện, bắt đầu từ "thêm *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*...".

5- Acid clorosalicylic
Đun sôi một lượng bột viên tương ứng 0,50 g niclosamid khan với 10 ml *nước* trong 2 min, làm nguội, lọc và thêm vào dịch lọc 0,2 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*, không có màu đỏ hoặc màu tím tạo thành.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp gồm 50 thể tích *acetonitril (TT)* và 50 thể tích của dung dịch chứa *0,2 % kali dihydrophosphat, 0,2 % tetrabutylamoni hydrosulfat* và *0,1 % dinatri hydrophosphat*.
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng 0,1 g niclosamid khan với 80 ml *methanol (TT)* trong 15 min, thêm *methanol (TT)* vừa đủ 100,0 ml và lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 100 thể tích bằng *acetonitril (TT)* và pha loãng 1 thể tích dung dịch này thành 20 thể tích bằng *acetonitril (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của pic tương ứng với niclosamid không được thấp hơn 20 % chiều cao của thang đo.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử trong khoảng thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic niclosamid.
Trên sắc ký đồ thu được dung dịch thử: Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Bỏ qua bất cứ pic nào do dung môi và các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 10 % so với diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,3 g niclosamid khan, hòa tan trong 60 ml

dimethylformamid (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch tetrabutyl amoni hydroxyd 0,1 M (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). 1 ml dung dịch *tetrabutyl amoni hydroxyd 0,1 M (CĐ)* tương ứng với 32,71 mg $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$.

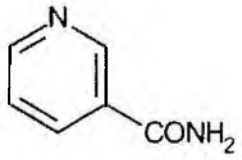
Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống giun sán.

Hàm lượng thường dùng
500 mg (tính theo niclosamid khan).

Nhãn
Nhãn phải được ghi rõ thuốc nên nhai trước khi nuốt.

NICOTINAMID
Nicotinamidum



$C_6H_6N_2O$ P.t.l: 122,1

Nicotinamid là pyridin-3-carboxamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_6H_6N_2O$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Tinh thể không màu hay bột kết tinh màu trắng, có mùi nhẹ và đặc trưng.
Dễ tan trong nước và ethanol, khó tan trong cloroform và ether.

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 nicotinamid chuẩn.
B. Đun sôi 0,1 g chế phẩm với 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* có mùi amoniac bay ra.
C. Lấy 2 ml dung dịch S, thêm 2 ml *dung dịch cyanogen bromid (TT)* và 3 ml *dung dịch anilin 2,5 %*, lắc đều, màu vàng xuất hiện.
D. Điểm chảy: 128 °C đến 131°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)* để được 50 ml.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu NV_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Dung dịch S phải có pH từ 6,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Kim loại nặng
Không được quá 30 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước*. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 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: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Cloroform - ethanol - nước* (48 : 45 : 4).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,4 g chế phẩm trong hỗn hợp đồng thể tích *ethanol 96 % (TT)* và *nước* để được 5,0 ml.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử thành 200 ml bằng hỗn hợp đồng thể tích *ethanol 96 % (TT)* và *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 10 cm, lấy bản mỏng ra để khô, 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 màu hơn vết chính của dung dịch đối chiếu (0,25 %).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; phosphor pentoxyd; áp suất 1,5 đến 2,7 kPa; 18 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 0,250 g chế phẩm trong 20 ml *acid acetic khan (TT)*, đun nóng nhẹ nếu cần thiết, thêm 5 ml *anhydrid acetic (TT)*, sử dụng *dung dịch tím tinh thể (TT)* làm chỉ thị và chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* cho đến khi dung dịch chuyển sang màu xanh lam lục.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 12,21 mg $C_6H_6N_2O$.

Bảo quản
Trong đồ bao gói kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Vitamin nhóm B.

Bào chế
Viên nén, bột pha tiêm.

VIÊN NÉN NICOTINAMID
Tabellae Nicotinamidi

Là viên nén chứa nicotinamid.
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 nicotinamid, $C_6H_6N_2O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Chiết một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g nicotinamid bằng cách lắc với 25 ml *ethanol (TT)* trong 15 min, lọc và bốc hơi dịch lọc đến khô trên cách thủy. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại của nicotinamid chuẩn.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở phần Định lượng trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm phải có một cực đại hấp thụ ở 262 nm và hai vai ở 258 nm và 269 nm.

C. Chiết một lượng bột viên tương ứng với 50 mg nicotinamid bằng 50 ml *nước* và lọc. Thêm vào 2 ml dịch lọc 2 ml *dung dịch cyanogen bromid (TT)* và 3 ml *dung dịch anilin 2,5 % (TT)*, lắc đều, xuất hiện màu vàng.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254}.

Dung môi khai triển: Cloroform - ethanol 96 % - nước (48 : 45 : 10).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên có chứa 0,1 g nicotinamid với 15 ml *ethanol (TT)* trong 15 min, lọc, làm bốc hơi trên cách thủy tới khô và hòa tan cắn trong 1 ml *ethanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 400 lần một thể tích dung dịch (1) với *ethanol (TT)*.

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 khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử cũng không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (0,25 %).

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng với 50 mg nicotinamid, chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml *ethanol 96 % (TT)*, lắc trong 15 min và thêm *ethanol 96 % (TT)* tới định mức, trộn đều, lọc, bỏ 15 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *ethanol 96 % (TT)* và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 262 nm. Dùng *ethanol 96 % (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng nicotinamid, $C_6H_6N_2O$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 241 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 262 nm.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

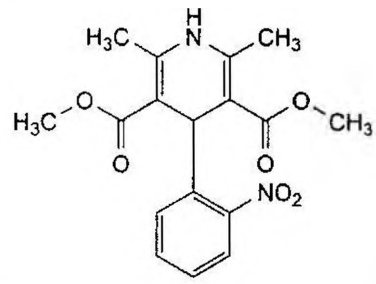
Vitamin.

Hàm lượng thường dùng

25 mg, 50 mg.

NIFEDIPIN

Nifedipinum



$C_{17}H_{18}N_2O_6$ P.t.l: 346,3

Nifedipin là dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{17}H_{18}N_2O_6$ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng.

Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton, hơi tan trong ethanol. Dưới ánh sáng ban ngày hoặc ánh sáng nhân tạo ở bước sóng nhất định, chế phẩm dễ dàng chuyển thành dẫn chất nitrosophenylpyridin. Dưới ánh sáng tử ngoại chế phẩm chuyển thành dẫn chất nitrophenylpyridin.

Tiến hành các phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng hay dưới ánh sáng có bước sóng dài (trên 420 nm). Pha các dung dịch ngay trước khi sử dụng và để tránh ánh sáng.

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 nifedipin chuẩn.

B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 171 °C đến 175 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - cyclohexan (40 : 60).

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: Hòa tan 10 mg nifedipin chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 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 3/4 bản mỏng. Để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu.

D. Lấy 25 mg chế phẩm vào ống nghiệm, thêm 10 ml dung dịch hỗn hợp gồm *acid hydrocloric - nước - ethanol 96 %* (1,5 : 3,5 : 5). Đun nóng nhẹ để hòa tan. Thêm 0,5 g *kẽm hạt (TT)*, để 5 min, thỉnh thoảng khuấy nhẹ. Lọc sang ống nghiệm thứ hai rồi thêm 5 ml *dung dịch natri nitrit 1 % (TT)* vào dịch lọc, để yên trong 2 min. Thêm 2 ml *dung*

dịch amoni sulfamat 5 %. Lắc mạnh rồi thêm 2 ml *dung dịch naphthylethyldiamin dihydroclorid 0,5 % (TT)*. Màu đỏ đậm xuất hiện và bền trong ít nhất 5 min.

Tạp chất D và các tạp base khác

Không được quá 0,14 %.

Hòa tan 4 g chế phẩm trong 160 ml *acid acetic băng (TT)* vào bình nón 250 ml, dùng bể siêu âm.

Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, dùng 0,25 ml *dung dịch naphtholbenzein (TT)* làm chỉ thị, đến khi màu chuyển từ vàng nâu sang màu xanh lá.

Thể tích *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* đã dùng không được quá 0,48 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril - methanol - nước* (9 : 36 : 55).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 20 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg tạp chất A chuẩn của nifedipin trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg tạp chất B chuẩn của nifedipin trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Trộn 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1), 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và 0,1 ml dung dịch thử rồi pha loãng thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

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 235 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

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

Thứ tự rửa giải: Tạp chất A, tạp chất B và nifedipin.

Thời gian lưu của nifedipin khoảng 15,5 min.

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 A và pic của tạp chất B ít nhất là 1,5; độ phân giải giữa pic của tạp chất B và pic nifedipin ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

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

Tạp chất B: 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 (3) (0,1 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic nifedipin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Tổng các tạp chất không được quá 0,3 %.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic nifedipin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,01 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarboxylat (nitrophenylpyridin analog).

Tạp chất B: Dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrosophenyl)-pyridin-3,5-dicarboxylat (nitrosophenylpyridin analog).

Tạp chất C: Methyl 2-(2-nitrobenzyliden)-3-oxobutanoat.

Tạp chất D: Methyl 3-aminobut-2-enonat.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 2 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 0,1300 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 25 ml *2-methyl-2-propanol (TT)* và 25 ml *dung dịch acid percloric 1 M (TT)*. Thêm 0,1 ml *dung dịch feroin (TT)* làm chỉ thị và chuẩn độ từ từ bằng *dung dịch ceri sulfat 0,1 M (CĐ)* cho đến khi mất màu hồng. Song song tiến hành với mẫu trắng. 1 ml *dung dịch ceri sulfat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 17,32 mg $C_{17}H_{18}N_2O_6$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chẹn kênh calci, điều trị tăng huyết áp.

Chế phẩm

Nang, viên nén.

VIÊN NÉN NIFEDIPIN

Tabellae Nifedipini

Là viên nén bao phim chứa nifedipin.

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 nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tiến hành các phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng hay dưới ánh sáng có bước sóng dài (lớn hơn 420 nm). Pha các dung dịch ngay trước khi sử dụng và để tránh ánh sáng. Dùng dụng cụ thủy tinh màu nâu.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254} (Bản mỏng Merck silica gel 60 F_{254} là phù hợp).

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - cyclohexan (40 : 60).
Dung môi pha mẫu: Dicloromethan - methanol (50 : 50).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn (bỏ lớp vỏ bao nếu cần) tương ứng với khoảng 20 mg nifedipin trong 100 ml dung môi pha mẫu, lọc.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch nifedipin 0,02 % trong dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (2): Trộn đều 1 thể tích dung dịch thử và 1 thể tích dung dịch đối chiếu (1).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký trong bình không bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.
Dung dịch thử phải cho vết chính có cùng vị trí và kích thước so với vết chính thu được từ dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho một vết chính duy nhất.
B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic nifedipin trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril – methanol - nước (9 : 36 : 55).
Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 50 mg nifedipin vào bình định mức dung tích 25 ml, thêm 15 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ, thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lọc. Trộn đều 1 thể tích dịch lọc với 1 thể tích pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Tiếp tục pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng pha động
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch tạp chất A chuẩn của nifedipin trong pha động có nồng độ 0,0005 %.
Dung dịch đối chiếu(3): Dung dịch tạp chất B chuẩn của nifedipin trong pha động có nồng độ 0,0005 %.
Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Trộn đều 1 thể tích dung dịch thu được với 1 thể tích dung dịch đối chiếu (2) và 1 thể tích dung dịch đối chiếu (3).
Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột thép không gỉ (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 235 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm lần lượt các dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4), hệ số phân giải giữa pic tạp chất A và tạp chất B không nhỏ hơn 1,5; hệ số phân giải giữa pic tạp chất B và pic nifedipin không nhỏ hơn 1,5.
Yêu cầu: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Diện tích của pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).
Diện tích của pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng thu được từ dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).
Diện tích của bất cứ pic tạp nào khác không lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).
Tổng diện tích các pic tạp khác không lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Dimethyl-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat.
Tạp chất B: Dimethyl-2,6-dimethyl-4-(2-nitrosophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Tốc độ quay: 50 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, loại bỏ dịch lọc đầu.
Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch nifedipin chuẩn 0,025 % trong *methanol (TT)* với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tương tự như dung dịch thử.
Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng với *pha động* và *điều kiện sắc ký* như mô tả trong mục Tạp chất liên quan.
Tính lượng nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, hòa tan trong mỗi viên.
Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng nifedipin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với *pha động* và *điều kiện sắc ký* như ở mục Tạp chất liên quan.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg nifedipin chuẩn, hòa tan trong một lượng tối thiểu *methanol (TT)* và thêm pha động vừa đủ 100,0 ml.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, loại bỏ lớp bao phim (nếu cần) tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg nifedipin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml *methanol (TT)*và lắc siêu âm để hòa tan, thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng pha động.
Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa 0,0003 % nifedipin, 0,0002 % tạp chất A và 0,0002 % tạp chất B trong pha động.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký đối với dung dịch thử độ phân giải. Trên sắc ký đồ thu được, độ phân giải giữa pic tạp chất A và tạp

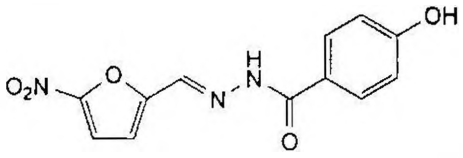
chất B không nhỏ hơn 1,5, độ phân giải giữa pic tạp chất B và nifedipin không nhỏ hơn 1,5.
Tiêm dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic nifedipin trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng $C_{17}H_{18}N_2O_6$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{17}H_{18}N_2O_6$ của nifedipin chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Điều trị đau thắt ngực và tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng
10 mg.

NIFUROXAZID
Nifuroxazidum



$C_{12}H_9N_3O_5$ P.t.l: 275,2

Nifuroxazid là (*E*)-4-Hydroxy-*N'*-[(5-nitrofuran-2-yl) methyliden]benzohydrazid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{12}H_9N_3O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu vàng sáng. Thực tế không tan trong nước và methylen clorid, 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 nifuroxazid chuẩn.

Độ hấp thụ riêng
Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 10,0 ml *ethylen glycol monomethyl ether (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *methanol (TT)*. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *methanol (TT)*.
Độ hấp thụ riêng của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 367 nm (Phụ lục 4.1) phải từ 940 đến 1000.

Tạp chất A
Không được quá 0,05 %.
Dung dịch thử (1): Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *dimethyl sulfoxid (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Lấy 5,5 ml dung dịch thử (1), thêm 50,0 ml *nước* trong khi khuấy. Để yên trong 15 min và lọc.
Dung dịch đối chiếu: Lấy 0,5 ml dung dịch thử (1), thêm 5,0 ml dung dịch 4-hydroxybenzohydrazid (tạp chất A) trong *dimethyl sulfoxid (TT)* nồng độ 50 mg/L. Thêm 50,0 ml *nước*, vừa thêm vừa khuấy. Để yên trong 15 min và lọc.
Lần lượt thêm 0,5 ml *thuốc thử phosphomolybdotungstic (TT)* và 10,0 ml dung dịch *natri carbonat (TT)* 10,6 % vào 10,0 ml dung dịch thử (2) và 10,0 ml dung dịch đối chiếu. Để yên 1 h. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của hai dung dịch trên ở bước sóng 750 nm. Độ hấp thụ của dung dịch thử (2) không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). *Sử dụng bình định mức màu nâu nếu không có chỉ dẫn khác.*
Pha động A: Tetrahydrofuran - nước (5 : 95).
Pha động B: Acetonitril.
Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (40 : 60).
Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu, siêu âm không quá 5 min, pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Để chuẩn bị tạp chất E, hòa tan 5 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu trong bình định mức không màu, siêu âm 5 min, pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Để yên 1 h.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg methyl parahydroxybenzoat chuẩn (tạp chất B) trong dung môi pha mẫu 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 cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm, hình cầu).
Nhiệt độ cột: 10 °C.
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 280 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 như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	67	33
10 - 30	67 → 43	33 → 57

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).
Thời gian lưu tương đối của các tạp chất so với nifuroxazid (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất A (đồng phân hỗ biến keto-enol) khoảng 0,36 và 0,39; tạp chất E khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,2; tạp chất C khoảng 2,6; tạp chất

D khoảng 3,4.
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 E và pic của nifuroxazid ít nhất là 2,0.
Giới hạn:
Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).
Tạp chất B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %). Không quá 1 pic trong số 3 pic trên có diện tích lớn hơn 0,2 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).
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 (1) (0,10 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất E không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %), bỏ qua các pic của tạp chất A.
Ghi chú:
Tạp chất A: 4-hydroxybenzohydrazid (*p*-hydroxybenzohydrazid).
Tạp chất B: methyl 4-hydroxybenzoat (methylparahydroxybenzoat).
Tạp chất C: (5-nitrofuran-2-yl)methylidendiacetat.
Tạp chất D: (*E,E*)-*N,N'*-bis[(5-nitrofuran-2-yl)methyliden]hydrazin (5-nitrofurfural azin).
Tạp chất E: (*Z*)-4-hydroxy-*N'*-[(5-nitrofuran-2-yl)methyliden] benzohydrazid.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g tiến hành theo phương pháp 4. 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; 105 °C; 3 h).

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

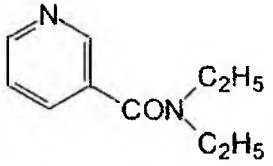
Định lượng
Hòa tan 0,200 g chế phẩm, đun nóng nếu cần, trong 30 ml *dimethyl formamid (TT)*, thêm 20 ml *nước*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương 27,52 mg $C_{12}H_9N_3O_5$

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng khuẩn.

Chế phẩm
Nang.

NIKETHAMID
Nikethamidum



$C_{10}H_{14}N_2O$ P.t.l: 178,2

Nikethamid là *N,N*-diethylpyridin-3-carboxamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{10}H_{14}N_2O$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Chất lỏng sánh như dầu hoặc khối kết tinh không màu hoặc màu hơi ánh vàng. Có thể trộn lẫn với nước, cloroform, ethanol 96 % và ether ở bất kỳ tỷ lệ nào.

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 nikethamid chuẩn.
B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm trong cốc đo dày 2 cm của dung dịch 0,0015 % trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* chỉ có một cực đại hấp thụ ở 263 nm và A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 263 nm khoảng 285.
C. Đun nóng 0,1 g chế phẩm với 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Diethylamin được tạo ra có thể nhận biết bằng mùi đặc trưng và bằng sự chuyển màu giấy quỳ đỏ thành xanh.
D. Thêm 2 ml *dung dịch cyanogen bromid (TT)* và 3 ml *dung dịch anilin 2,5 % (TT)* vào 2 ml dung dịch chế phẩm 0,1 % và lắc, màu vàng xuất hiện.

pH
pH của dung dịch 25 % từ 6,0 đến 7,8 (Phụ lục 6.2).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Chế phẩm ở dạng lỏng hoặc được làm lỏng bằng cách đun nóng nhẹ phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu của màu mẫu V_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Chỉ số khúc xạ
Từ 1,524 đến 1,526 (Phụ lục 6.1).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Propanol - cloroform (25 : 75).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,4 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40 mg ethylnicotinamid chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng *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, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết nào tương ứng với ethylnicotinamid trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và bất kỳ vết phụ nào khác ngoài vết chính và vết tương ứng với ethylnicotinamid không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 12 ml dung dịch chế phẩm 10 % trong *nước* tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Không được quá 0,3 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 2,000 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 0,150 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 20 ml *acid acetic khan (TT)* và 5 ml *anhydrid acetic (TT).* Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 17,82 mg $C_{10}H_{14}N_2O$.

Bảo quản
Trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kích thích hệ thần kinh trung ương.

THUỐC GIỌT NIKETHAMID
Solutio Nikethamidi

Là dung dịch thuốc chứa nikethamid.
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 nikethamid, $C_{10}H_{14}N_2O$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu hoặc hơi vàng.

Định tính
A. Lấy 1 ml chế phẩm, kiềm hóa bằng *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)*, chiết với 5 ml *dicloromethan (TT).* Dịch chiết được bốc hơi dung môi đến cắn khô trên cách thủy dưới luồng khí nitơ. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại của nikethamid chuẩn.
B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm, trong cốc đo dày 1 cm của dung dịch thu được ở phần định lượng, chỉ có một cực đại hấp thụ ở 263 nm.

Định lượng
Pha loãng 5,0 ml chế phẩm thành 500,0 ml với *nước.* Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch này, thêm 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và pha loãng với *nước cất* thành 500,0 ml, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 263 nm, dùng cốc dày 1 cm. Mẫu trắng là *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).*
Tính hàm lượng nikethamid, $C_{10}H_{14}N_2O$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 282 là giá trị A (1 %,1 cm) ở bước sóng 263 nm.

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

Loại thuốc
Kích thích hệ thần kinh trung ương.

Hàm lượng thường dùng
Dung dịch 25 %.

NITRAZEPAM
Nitrazepamum



$C_{15}H_{11}N_3O_3$ P.t.l: 281,3

Nitrazepam là 7-nitro-5-phenyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzo diazepin-2-on, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{15}H_{11}N_3O_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc vàng. Thực tế không tan trong nước, 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 nitrazepam chuẩn.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). *Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.*
Pha động A: Dung dịch *natri dihydrophosphat (TT)* 7,8 g/l, chỉnh đến pH 3,0 với *acid phosphoric (TT).*
Pha động B: Acetonitril.
Dung dịch thử: Hoà tan 50 mg chế phẩm trong *acetonitril (TT)* 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 100,0 ml bằng *acetonitril (TT).* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hoà tan 2 mg clonazepam chuẩn trong *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch thử.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Tốc độ dòng: 1,0 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 - 3	65	35
3 - 10	65 → 50	35 → 50
10 - 20	50	50

Thời gian lưu tương đối so với nitrazepam (thời gian lưu khoảng 9 min): Clonazepam 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 4,0; trong đó Hp là chiều cao đỉnh pic clonazepam so với đường nền và Hv là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm phân tách giữa pic clonazepam và pic nitrazepam.
Giới hạn:
Với mỗi tạp chất bất kỳ, diện tích pic 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 pic tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được 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 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
Ghi chú
Tạp chất A: 3-amino-6-nitro-4-phenylquinolin-2(1*H*)-on.
Tạp chất B: (2-amino-5-nitrophenyl)phenylmethanon.
Tạp chất C: 2-bromo-*N*-[4-nitro-2-(phenylcarbonyl)phenyl]acetamid.
Tạp chất D: 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-*N*-[4-nitro-2-(phenylcarbonyl) phenyl] acetamid.

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.

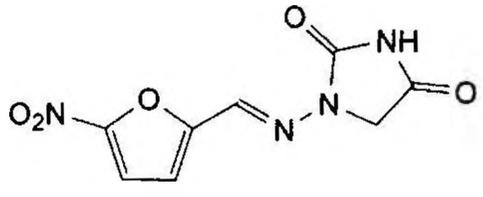
Định lượng
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 25 ml *anhydrid acetic (TT).* Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ),* xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 28,13 mg $C_{15}H_{11}N_3O_3$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
An thần, gây ngủ.

Chế phẩm
Viên nén.

NITROFURANTOIN
Nitrofurantoinum



$C_8H_6N_4O_5$ P.t.l: 238,2

Nitrofurantoin là 1-[[(5-nitrofuran-2-yl)methylen]-amino] imidazolidin-2,4-dion, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_8H_6N_4O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu vàng hoặc tinh thể màu vàng. Không mùi hoặc gần như không mùi. Rất khó tan trong nước và ethanol 96 %, tan trong dimethylformamid.

Định tính
A. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch trong phần Định lượng từ bước sóng 220 nm đến 400 nm. Dung dịch phải có hai cực đại hấp thụ ở 266 nm và 367 nm. Tỷ lệ giữa độ hấp thụ ở bước sóng 367 nm và độ hấp thụ ở bước sóng 266 nm phải từ 1,36 đến 1,42. Tiến hành phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng.

B. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 10 ml *dimethylformamid (TT)*. Thêm 0,1 ml *dung dịch kali hydroxyd 0,5 M trong ethanol (TT)* vào 1 ml dung dịch trên. Màu nâu xuất hiện.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel HF_{254}.
Dung môi khai triển: *Methanol - nitromethan* (10 : 90).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong một lượng tối thiểu *dimethylformamid (TT)* rồi pha loãng thành 10 ml bằng *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng *aceton (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. Sấy khô bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 5 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Phun *dung dịch phenylhydrazin hydroclorid (TT)*. Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Trong cả hai trường hợp khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm và quan sát trực tiếp sau khi hiện màu, bất cứ vết phụ nào trên sắc đồ của dung dịch thử đều không được đậm màu hơn vết trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 1 % (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
Tiến hành tránh ánh sáng.
Hòa tan 0,120 g chế phẩm trong 50 ml *dimethylformamid (TT)* và pha loãng thành 1000,0 ml bằng *nước*. Lấy 5,0 ml dung dịch trên pha loãng thành 100,0 ml bằng dung dịch chứa 1,8 % *natri acetat (TT)* và 0,14 % (tt/tt) *acid acetic băng (TT)*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở cực đại hấp thụ 367 nm. Dùng dung dịch chứa *natri acetat* và *acid acetic băng (TT)* ở trên làm mẫu trắng. Tính hàm lượng $C_8H_6N_4O_5$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 765 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 367 nm.

Bảo quản
Tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 25 °C.

Loại thuốc
Kháng sinh.

VIÊN NÉN NITROFURANTOIN
Tabellae Nitrofurantoini

Là viên nén chứa nitrofurantoin.
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 nitrofurantoin, $C_8H_6N_4O_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 400 nm của dung dịch chế phẩm ở mục định lượng cho hai cực đại hấp thụ ở bước sóng 266 nm và 367 nm.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel HF_{254}
Dung môi khai triển: *Methanol - nitromethan* (10 : 90)
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên có chứa 0,1 g nitrofurantoin với 10 ml hỗn hợp *dimethylformamid - aceton* (1 : 9), lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml với *aceton (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 5 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại 254 nm. Phun dung *dịch phenylhydrazin hydroclorid (TT)* rồi sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại và quan sát trực tiếp sau khi phun thuốc thử, bất cứ vết nào ngoài vết chính có trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải không được đậm màu hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *đệm phosphat chuẩn pH 7,2 (TT)*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 60 min, 120 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 bằng môi trường hòa tan đến nồng độ tương ứng với dung dịch chuẩn.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg nitrofurantoin chuẩn, thêm 25 ml *dimethylformamid (TT)*, lắc kỹ để hòa tan, pha loãng với môi trường hòa tan thành 500 ml, trộn đều rồi tiếp tục pha loãng một thể tích thích hợp của dung dịch này bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 10 µg/ml.
Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 375 nm (Phụ lục 4.1), dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính lượng nitrofurantoin, $C_8H_6N_4O_5$, đã hòa tan trong mỗi viên ở các thời điểm 60 min và 120 min từ độ hấp thụ đo được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_6N_4O_5$ của nitrofurantoin chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 25 % (Q) lượng nitrofurantoin, $C_8H_6N_4O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong

60 min và không ít hơn 85 % (Q) lượng nitrofurantoin, $C_8H_6N_4O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 120 min.

Định lượng

Thực hiện trong điều kiện tránh ánh sáng.

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên, nghiền mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,12 g nitrofurantoin, thêm 50 ml *dimethylformamid (TT)*, lắc 5 min, pha loãng với *nước* thành 1000 ml, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này với dung dịch có chứa 1,8 % *natri acetat (TT)* và 0,14 % (theo thể tích) *acid acetic băng (TT)* thành 100,0 ml, lọc. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dịch lọc thu được ở bước sóng 367 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc dày 1 cm, mẫu trắng là dung dịch natri acetat - acid acetic. Tính hàm lượng nitrofurantoin theo A (1 %, 1 cm), lấy 765 là giá trị A (1 %, 1 cm) của nitrofurantoin ở bước sóng cực đại 367 nm.

Bảo quản

Đựng trong lọ nút kín, tránh ánh sáng, để nơi khô mát.

Loại thuốc

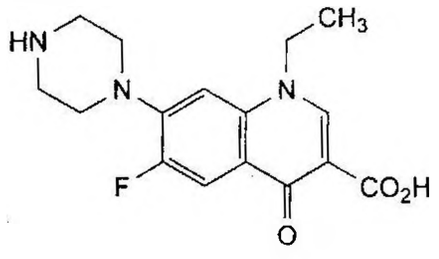
Thuốc kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

50 mg, 100 mg.

NORFLOXACIN

Norfloxacinum



$C_{16}H_{18}FN_3O_3$ P.t.l: 319,3

Norfloxacin là acid 1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{16}H_{18}FN_3O_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc vàng nhạt, hút ẩm, nhạy cảm với ánh sáng.

Rất khó tan trong nước, khó tan trong aceton và 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 norfloxacin chuẩn.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M trong methanol (TT)* đã được lọc trước và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được không được đục hơn hỗn dịch chuẩn đối chiếu số II (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch màu mẫu N_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: *Nước* được điều chỉnh đến pH 2,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha động B: *Acetonitril (TT)*.

Dung dịch A: *Pha động A - pha động B* (95 : 5).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 25 ml dung dịch A, siêu âm 5 min 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 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 (2): Hòa tan 4 mg norfloxacin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, E và H) trong 5 ml dung dịch A, siêu âm 5 min và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 4 mg norfloxacin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất K) trong 5 ml dung dịch A, siêu âm 5 min 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 *end-capped hexadecylamidysilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 60 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,4 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 - 5	95	5
5 - 7	95 → 93	5 → 7
7 - 10	93 → 87	7 → 13
10 - 15	87 → 47	13 → 53
15 - 20	47 → 10	53 → 90

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo norfloxacin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A, E và H. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo norfloxacin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất K.

Thời gian lưu tương đối so với norfloxacin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất K khoảng 0,6; tạp chất E khoảng 0,97; tạp chất A khoảng 1,5; tạp chất H khoảng 1,6.

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 và pic của tạp chất H ít nhất là 3,0. Tỷ số đỉnh - hõm

(H_p/H_v) ít nhất là 5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất E so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất E và pic norfloxacin.
Giới hạn:
Tạp chất E, K: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).
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 (1) (0,10 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid 7-cloro-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.
Tạp chất B: Acid 7-[(2-aminoethyl)amino]-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.
Tạp chất C: Acid 1-ethyl-4-oxo-6,7-bis(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.
Tạp chất D: 1-ethyl-6-fluoro-7-(piperazin-1-yl)quinolin-4(1*H*)-on.
Tạp chất E: Acid 7-cloro-1-ethyl-4-oxo-6-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.
Tạp chất F: Acid 6-cloro-1-ethyl-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.
Tạp chất G: Acid 1-ethyl-6-fluoro-7-(4-formylpiperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.
Tạp chất H: Acid 7-[4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.
Tạp chất I: Acid 7-cloro-6-[4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.
Tạp chất J: Acid 6,7-bis[4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.
Tạp chất K: Acid 6-fluoro-1-methyl-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Kim loại nặng
Không được quá 15 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 2,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 4. Dùng 3 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 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; trong chân không; 2 h).

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

Định lượng
Cân chính xác khoảng 0,240 g chế phẩm, hòa tan trong 80 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 31,93 mg $C_{16}H_{18}FN_3O_3$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Chế phẩm
Viên nén, thuốc nhỏ mắt.

VIÊN NÉN NORFLOXACIN
Tabellae Norfloxacini

Là viên nén bao phim chứa norfloxacin.
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 norfloxacin, $C_{16}H_{18}FN_3O_3$, 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). Tránh ánh sáng trong quá trình thử.
Bản mỏng: Silica gel GF_{254} đã được triển khai trước với *methanol (TT)* và để khô ngoài không khí.
Dung môi khai triển: Nước - diethylamin - toluen - cloroform - methanol (8 : 14 : 20 : 40 : 40).
Dung môi hòa tan: Hỗn hợp có chứa 50 thể tích *dicloromethan (TT)* và 50 thể tích một dung dịch được pha bằng cách thêm 9 ml *acid hydrocloric (TT)* vào 1000 ml *methanol (TT)*.
Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 0,4 g norfloxacin, thêm 2 ml *nước* và phân tán bằng lắc siêu âm. Thêm 100 ml dung môi hòa tan, trộn đều. Lắc siêu âm đến khi hình thành hỗn dịch đồng nhất, pha loãng thành 200 ml bằng cùng dung môi. Ly tâm 25 ml dung dịch thu được để có dung dịch thử.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan bằng cách lắc siêu âm 50 mg norfloxacin chuẩn trong 15 ml dung môi hòa tan và pha loãng thành 25 ml bằng cùng dung môi.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 50 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm và 365 nm. Ở cả hai cách phát hiện vết, vết chính thu được 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. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic norfloxacin trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 750 ml dung dịch đệm acetat.
Dung dịch đệm acetat: Thêm 14,3 ml *acid acetic băng (TT)* vào 4 500 ml *nước*, trộn đều, khuấy và thêm từ từ 2,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 50 %*, sau đó thêm *nước* vừa đủ 5 000 ml. Nếu cần, điều chỉnh tới pH 4 bằng *acid acetic băng (TT)* hoặc bằng *dung dịch natri hydroxyd 50 %*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ norfloxacin khoảng 0,0016 %. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 313 nm, cốc đo dày 1 cm. Dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch norfloxacin chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan.
Tính lượng norfloxacin, $C_{16}H_{18}FN_3O_3$, được hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{16}H_{18}FN_3O_3$ trong norfloxacin chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) norfloxacin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tránh ánh sáng trong quá trình thử.
Pha động: Acetonitril - dung dịch acid phosphoric 0,1 % (tt/tt) (150 : 850)
Dung dịch thử: Cân 20 viên đã loại bỏ lớp bao, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,1 g norfloxacin vào bình định mức 200 ml, thêm 80 ml pha động, trộn đều và siêu âm ít nhất 5 min, thêm pha động đến định mức, lắc đều, lọc. Hút chính xác 10 ml dịch lọc thu được vào bình định mức 25 ml, pha loãng bằng pha động đến định mức.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng norfloxacin chuẩn với pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,02 %.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) chứa pha tĩnh C (10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Tốc độ dòng: 2 ml/min.
Cách tiến hành:
Cân bằng cột với *dung dịch natri dihydrophosphat 0,01 M (TT)* đã chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid phosphoric (TT)* với tốc độ 0,5 ml/min trong 8 h. Tiếp tục cân bằng cột với pha động khoảng 30 min trước khi tiến hành sắc ký.
Kiểm tra khả năng thích hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, thời gian lưu của pic norfloxacin khoảng 5 min. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic norfloxacin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn nhỏ hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic norfloxacin trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng norfloxacin, $C_{16}H_{18}FN_3O_3$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{18}FN_3O_3$ trong norfloxacin chuẩn.

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

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Hàm lượng thường dùng
200 mg, 400 mg.

NƯỚC CẤT
Aqua destillata

Nước cất là nước được điều chế từ nước uống được hoặc nước tinh khiết bằng phương pháp cất.
Nước cất phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Nước tinh khiết".

NƯỚC ĐỂ PHA THUỐC TIÊM
Aqua pro injectione

H_2O P.t.l: 18,02

Nước để pha thuốc tiêm được điều chế từ nước uống được hoặc nước tinh khiết bằng phương pháp cất với thiết bị cất thích hợp và được dùng như là dung môi để pha chế thuốc tiêm theo lô, mẻ.
Trong suốt quá trình sản xuất và bảo quản phải có những biện pháp thích hợp để kiểm soát lượng vi sinh vật có trong nước, phải đặt ra các giới hạn cảnh báo và giới hạn hành động thích hợp để phát hiện những chiều hướng bất lợi. Trong điều kiện thông thường, giới hạn hành động là 10 CFU/100 ml nước, được xác định bằng phương pháp màng lọc (Phụ lục 13.6), sử dụng tối thiểu 200 ml chế phẩm và được ủ ấm ở 30 °C đến 35 °C trong 5 ngày. Đối với các quy trình vô khuẩn, cần áp dụng giới hạn cảnh báo nghiệm ngặt hơn.

Tính chất
Chất lỏng trong, không màu, không mùi và không vị.
Carbon hữu cơ toàn phần
Lượng carbon hữu cơ toàn phần không quá 0,5 mg/l (Phụ lục 7.11)

Độ dẫn điện
Sử dụng thiết bị đo có độ chính xác bằng hoặc nhỏ hơn 0,1 $\mu S \cdot cm^{-1}$ có khoảng đo phù hợp đã được hiệu chuẩn theo quy định.
Đo độ dẫn điện ở chế độ không bù nhiệt. Nếu thực hiện ở chế độ đo bù nhiệt phải có thẩm định thích hợp cho chế độ đo này.

Độ dẫn điện của chế phẩm (Phụ lục 6.10) phải nhỏ hơn hoặc bằng giới hạn trong Bảng 1.

Nếu nhiệt độ đo không được liệt kê trong bảng thì giới hạn độ dẫn điện tối đa cho phép là giá trị độ dẫn điện tương ứng với nhiệt độ gần nhất thấp hơn nhiệt độ đo.

Bảng 1: Bảng quy định về độ dẫn điện theo nhiệt độ

Nhiệt độ (°C)	Độ dẫn điện ($\mu S \cdot cm^{-1}$)
0	0,6
5	0,8
10	0,9
15	1,0
20	1,1
25	1,3
30	1,4
35	1,5
40	1,7
45	1,8
50	1,9
55	2,1
60	2,2
65	2,4
70	2,5
75	2,7
80	2,7
85	2,7
90	2,7
95	2,9
100	3,1

Nếu độ dẫn điện của chế phẩm không đáp ứng yêu cầu trong Bảng 1 thì tiến hành như sau: Chuyển một thể tích chế phẩm (100 ml hoặc hơn) vào một dụng cụ thích hợp, khuấy đều và duy trì nhiệt độ ở 25 ± 1 °C, đo độ dẫn điện trong điều kiện khuấy liên tục, khuấy mạnh và quan sát sự thay đổi của độ dẫn điện theo thời gian, ghi lại kết quả khi độ dẫn điện thay đổi (do hấp thụ CO_2 trong không khí) không quá 0,1 $\mu S \cdot cm^{-1}$ trong 5 min (giá trị D1). Độ dẫn điện không được quá 2,1 $\mu S \cdot cm^{-1}$. Nếu độ dẫn lớn hơn 2,1 $\mu S \cdot cm^{-1}$ lại tiến hành tiếp trong vòng không quá 5 min như sau: Thêm vào 100 ml mẫu thử 0,3 ml *dung dịch kali clorid bão hòa (TT)* mới pha, vẫn duy trì nhiệt độ ở 25 ± 1 °C và xác định pH (Phụ lục 6.2) của dung dịch mẫu thử với độ chính xác tới 0,1 đơn vị pH, từ giá trị pH đo được quy ra giá trị độ dẫn điện theo Bảng 2 (giá trị D2). Mẫu thử đạt yêu cầu về độ dẫn điện khi D1 nhỏ hơn D2. Nếu D1 lớn hơn D2 hoặc pH nằm ngoài khoảng 5,0 đến 7,0 thì chế phẩm không đạt yêu cầu về độ dẫn điện.

Bảng 2: Bảng quy định về giới hạn độ dẫn điện theo giá trị pH tương ứng

pH	Độ dẫn điện ($\mu S \cdot cm^{-1}$)
5,0	4,7
5,1	4,1
5,2	3,6
5,3	3,3
5,4	3,0
5,5	2,8
5,6	2,6
5,7	2,5
5,8	2,4
5,9	2,4
6,0	2,4
6,1	2,4
6,2	2,5
6,3	2,4
6,4	2,3
6,5	2,2
6,6	2,1
6,7	2,6
6,8	3,1
6,9	3,8
7,0	4,6

Nitrat

Không được quá 0,2 phần triệu.

Lấy 5 ml chế phẩm vào một ống nghiệm, ngâm sâu trong nước đá, thêm 0,4 ml *dung dịch kali clorid 10 % (TT)*, 0,1 ml *dung dịch diphenylamin (TT)* và 5 ml *acid sulfuric đậm đặc không có nitrogen (TT)* (vừa nhỏ từng giọt vừa lắc), để trong cách thủy ở 50 °C trong 15 min. Dung dịch thu được không được có màu xanh đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được tiến hành trong cùng điều kiện nhưng thay chế phẩm bằng hỗn hợp gồm 4,5 ml *nước không có nitrat (TT)* và 0,5 ml *dung dịch nitrat mẫu 2 phần triệu NO_3 (TT)*.

Nhôm

Nếu mục đích sử dụng là để sản xuất các dung dịch thẩm tách thì chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử nhôm. Không được quá 10 phần tỷ (Phụ lục 9.4.9).

Lấy 400 ml chế phẩm, thêm 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT)* và 100 ml *nước cất (TT)*. Dùng dung dịch đối chiếu là một hỗn hợp gồm 2 ml *dung dịch nhôm mẫu 2 phần triệu Al (TT)*, 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT)* và 98 ml *nước cất (TT)*. Chuẩn bị mẫu trắng gồm hỗn hợp 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 6,0* và 100 ml *nước cất (TT)*.

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,25 EU/ml (Phụ lục 13.2).

Bảo quản
Nước để pha thuốc tiêm được bảo quản vô khuẩn và tránh mọi nguồn gây tạp nhiễm.

NƯỚC TINH KHIẾT
Aqua purificata

H_2O P.t.l: 18,0

Nếu không có qui định gì khác, nước tinh khiết được dùng để pha chế các chế phẩm không yêu cầu vô khuẩn và không có chất gây sốt.

NƯỚC TINH KHIẾT NGUYÊN LIỆU
Nước tinh khiết nguyên liệu được làm tinh khiết từ nước uống được bằng phương pháp cất, trao đổi ion, thẩm thấu ngược hoặc bằng các phương pháp thích hợp khác.
Nước tinh khiết nguyên liệu được bảo quản và phân phối trong điều kiện thích hợp để ngăn chặn sự phát triển của vi sinh vật và tránh các tạp nhiễm khác.
Trong suốt quá trình sản xuất và bảo quản phải có những biện pháp thích hợp để kiểm soát lượng vi sinh vật có trong nước, phải đặt ra các giới hạn cảnh báo và giới hạn hành động thích hợp để phát hiện những chiều hướng bất lợi. Trong điều kiện thông thường, giới hạn hành động là 100 CFU/1 ml nước, được xác định bằng phương pháp màng lọc (Phụ lục 13.6), sử dụng lượng chế phẩm thích hợp và được ủ ấm ở 30 °C đến 35 °C ít nhất trong 5 ngày.

Tính chất
Chất lỏng trong, không màu, không mùi, không vị.

Carbon hữu cơ toàn phần hoặc giới hạn chất khử
Có thể chọn một trong hai phương pháp sau:
A. Lượng carbon hữu cơ toàn phần không quá 0,5 mg/l (Phụ lục 7.11)
B. Giới hạn chất khử: Lấy 100 ml chế phẩm thêm 10 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và 0,1 ml *dung dịch kali permanganat 0,02 M*, đun sôi trong 5 min, dung dịch vẫn còn màu hồng nhạt.

Độ dẫn điện
Sử dụng thiết bị đo có độ chính xác bằng hoặc nhỏ hơn 0,1 $\mu S \cdot cm^{-1}$ có khoảng đo phù hợp đã được hiệu chuẩn theo quy định.
Đo độ dẫn điện ở chế độ không bù nhiệt. Nếu thực hiện ở chế độ đo bù nhiệt phải có thẩm định thích hợp cho chế độ đo này.
Độ dẫn điện của chế phẩm (Phụ lục 6.10) phải nhỏ hơn hoặc bằng giới hạn trong Bảng 1.

Bảng 1: Bảng quy định về độ dẫn điện theo nhiệt độ

Nhiệt độ (°C)	Độ dẫn điện ($\mu S \cdot cm^{-1}$)
0	2,4
10	3,6
20	4,3
25	5,1
30	5,4
40	6,5
50	7,1
60	8,1
70	9,1
75	9,7
80	9,7
90	9,7
100	10,2

Trường hợp đo ở nhiệt độ không được liệt kê trong bảng thì tính độ dẫn điện tối đa cho phép bằng cách nội suy giữa hai nhiệt độ thấp hơn và cao hơn gần nhất trong bảng.

Nitrat
Không được quá 0,2 phần triệu.
Lấy 5 ml chế phẩm vào một ống nghiệm, ngâm sâu trong nước đá, thêm 0,4 ml *dung dịch kali clorid 10 % (TT)*, 0,1 ml *dung dịch diphenylamin (TT)* và 5 ml *acid sulfuric đậm đặc không có nitrogen (TT)* (vừa nhỏ từng giọt vừa lắc), để trong cách thủy ở 50 °C trong 15 min. Dung dịch thu được không được có màu xanh đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được tiến hành trong cùng điều kiện nhưng thay chế phẩm bằng hỗn hợp gồm 4,5 ml *nước không có nitrat (TT)* và 0,5 ml *dung dịch nitrat mẫu 2 phần triệu NO_3 (TT)*.

Nhôm
Nếu mục đích sử dụng là để sản xuất các dung dịch thẩm tách thì chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử nhôm. Không được quá 10 phần tỷ (Phụ lục 9.4.9).
Lấy 400 ml chế phẩm, thêm 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT)* và 100 ml *nước cất (TT)*. Dùng dung dịch đối chiếu là một hỗn hợp gồm 2 ml *dung dịch nhôm mẫu 2 phần triệu Al (TT)*, 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT)* và 98 ml *nước cất (TT)*. Chuẩn bị mẫu trắng gồm hỗn hợp 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT)* và 100 ml *nước cất (TT)*.

Kim loại nặng
Không được quá 0,1 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 200 ml chế phẩm cho vào cốc thủy tinh, thêm 0,15 ml *dung dịch acid nitric 0,1 M*, đem bốc hơi trên cách thủy tới khi còn 20 ml. Lấy 12 ml dung dịch này để tiến hành thử kim loại nặng theo phương pháp 1. Dùng 10 ml *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* đã được cho thêm 0,075 ml *dung dịch acid nitric 0,1 M* để chuẩn bị mẫu so sánh. Thêm vào mẫu trắng 0,075 ml *acid nitric 0,1 M*.

Nếu nước tinh khiết nguyên liệu đáp ứng yêu cầu về độ dẫn điện trong chuyên luận "Nước để pha thuốc tiêm" thì không cần thiết phải tiến hành phép thử kim loại nặng.

Nội độc tố vi khuẩn
Nếu mục đích sử dụng để sản xuất dung dịch thẩm tách mà không có các phương pháp thích hợp loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử nội độc tố vi khuẩn.
Không được quá 0,25 EU/ml (Phụ lục 13.2).

NƯỚC TINH KHIẾT THÀNH PHẨM (ĐÓNG TRONG CHAI, LỌ)
Nước tinh khiết nguyên liệu sau khi sản xuất được đựng trong các đồ đựng thích hợp và bảo quản ở điều kiện nhất định để đảm bảo các yêu cầu về vi sinh vật. Nước tinh khiết thành phẩm phải đáp ứng các yêu cầu của Nước tinh khiết nguyên liệu và các yêu cầu sau đây:

Tính chất
Chất lỏng trong, không màu, không mùi, không vị.

Giới hạn acid kiềm
Thêm 0,05 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* vào 10 ml chế phẩm mới đun sôi để nguội trong cốc thủy tinh có mỏ. Dung dịch không được có màu đỏ.
Thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)* vào 10 ml chế phẩm. Dung dịch không được có màu xanh lam.

Chất khử
Lấy 100 ml chế phẩm, thêm 10 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và 0,1 ml dung dịch *kali permanganat 0,02 M (CĐ)*, đun sôi trong 5 min, dung dịch vẫn còn màu hồng nhạt.

Clorid
Lấy 10 ml chế phẩm, thêm 1 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* và 0,2 ml *dung dịch bạc nitrat 1,7 % (TT)* . Dung dịch không được thay đổi trong ít nhất 15 min.

Sulfat
Lấy 10 ml chế phẩm, thêm 0,1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 0,1 ml *dung dịch bari clorid 6,1 %*. Dung dịch không được thay đổi trong ít nhất 1 h.

Amoni
Không được quá 0,2 phần triệu.
Lấy 20 ml chế phẩm, thêm 1 ml *dung dịch kali tetraiodo mercurat kiềm (TT)*, sau 5 min kiểm tra bằng cách nhìn theo chiều dọc ống nghiệm. Dung dịch không được có màu đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được tiến hành đồng thời bằng cách thêm 1 ml *dung dịch kali tetraiodomercurat kiềm (TT)* vào hỗn hợp gồm 4 ml *dung dịch amoni mẫu 1 phần triệu NH_4 (TT)* và 16 ml *nước không có amoni (TT)*.

Calci và magnesi
Lấy 100 ml chế phẩm, thêm 2 ml *đệm amoniac pH 10,0 (TT)*, 50 mg *hỗn hợp đen eriocrom T (TT)* và 0,5 ml *dung dịch natri edetat 0,01 M*, chỉ một màu xanh lam thuần túy được tạo thành.

Cắn sau khi bay hơi
Không được quá 0,001 %.
Bay hơi 100 ml chế phẩm tới khô trên cách thủy và sấy trong tủ sấy đến khối lượng không đổi ở 100 °C đến 105 °C. Khối lượng cắn còn lại không được quá 1 mg.

Giới hạn nhiễm khuẩn
Tổng số vi sinh vật hiếu khí sống lại được không được lớn hơn 10^2 CFU/ml, xác định bằng phương pháp màng lọc, dùng môi trường thạch casein đậu tương (Phụ lục 13.6).

Bảo quản và ghi nhãn
Trong đồ đựng kín. Đồ đựng không được làm thay đổi tính chất của nước.
Dán nhãn thích hợp đối với nước để điều chế dung dịch thẩm tách.

NƯỚC VÔ KHUẨN ĐỂ TIÊM
Aqua sterilis pro injectione

Nước vô khuẩn để tiêm là "Nước để pha thuốc tiêm" được đựng trong các đồ đựng thích hợp, đóng kín và được tiệt khuẩn bằng nhiệt trong điều kiện đảm bảo chế phẩm đạt yêu cầu về nội độc tố vi khuẩn. Các đồ đựng dùng chứa nước vô khuẩn để tiêm thường bằng thủy tinh, hoặc bằng vật liệu thích hợp khác đạt các yêu cầu qui định trong Dược điển Việt Nam. Nước vô khuẩn để tiêm dùng để hòa tan các thuốc tiêm bột hoặc pha loãng các chế phẩm thuốc tiêm trước khi sử dụng.
Mỗi đồ đựng phải chứa đủ lượng nước theo qui định cho phép khi lấy ra.
Nước vô khuẩn để tiêm phải đáp ứng các yêu cầu về thuốc tiêm trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19).

Tính chất
Chất lỏng trong, không màu, không mùi và không vị.

Giới hạn acid kiềm
Lấy 20 ml chế phẩm, thêm 0,05 ml *dung dịch đỏ phenol (TT)* làm chỉ thị. Nếu dung dịch có màu vàng, phải chuyển thành màu đỏ khi thêm 0,1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (CĐ)*. Nếu dung dịch có màu đỏ, phải chuyển thành màu vàng khi thêm 0,15 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (CĐ)*.

Độ dẫn điện
Độ dẫn điện của chế phẩm ở 25 °C ± 1 °C không được quá 25 $\mu S \cdot cm^{-1}$ đối với loại có thể tích không quá 10 ml và không được quá 5 $\mu S \cdot cm^{-1}$ đối với loại có thể tích lớn hơn 10 ml.

Chất khử
Đối với loại có thể tích nhỏ hơn 50 ml:
Đun sôi 100 ml chế phẩm với 10 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)*, thêm 0,4 ml *dung dịch kali permanganat 0,02 M (CĐ)* và đun sôi trong 5 min, dung dịch vẫn còn màu hồng nhạt.
Đối với loại có thể tích lớn hơn hoặc bằng 50 ml:
Đun sôi 100 ml chế phẩm với 10 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)*, thêm 0,2 ml *dung dịch kali permanganat 0,02 M (CĐ)* và đun sôi trong 5 min, dung dịch vẫn còn màu hồng nhạt.

Clorid
Đối với loại có thể tích nhỏ hơn hoặc bằng 100 ml:
Không được quá 0,5 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).
Lấy 15 ml chế phẩm để thử. Mẫu so sánh là hỗn hợp gồm 1,5 ml *dung dịch clorid mẫu 5 phần triệu Cl (TT)* và 13,5 ml *nước*. Quan sát dung dịch theo trục thẳng đứng từ trên xuống, dọc theo ống nghiệm.
Đối với loại có thể tích lớn hơn 100 ml:
Lấy 10 ml chế phẩm, thêm 1 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và 0,2 ml *dung dịch bạc nitrat 1,7 % (TT)*. Dung dịch không được thay đổi trong ít nhất 15 min.

Nitrat
Không được quá 0,2 phần triệu.
Lấy 5 ml chế phẩm vào một ống nghiệm, ngâm sâu trong nước đá, thêm 0,4 ml *dung dịch kali clorid 10 % (TT)*, 0,1 ml *dung dịch diphenylamin (TT)* và 5 ml *acid sulfuric đậm đặc không có nitrogen (TT)* (vừa nhỏ từng giọt vừa lắc), để trong cách thủy ở 50 °C trong 15 min. Dung dịch thu được không được có màu xanh đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được tiến hành trong cùng điều kiện nhưng thay chế phẩm bằng hỗn hợp gồm 4,5 ml *nước không có nitrat (TT)* và 0,5 ml *dung dịch nitrat mẫu 2 phần triệu NO_3 (TT)*.

Sulfat
Lấy 10 ml chế phẩm, thêm 0,1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 0,1 ml *dung dịch bari clorid 6,1 %*. Dung dịch không được thay đổi trong ít nhất trong 1 h.

Nhôm
Nếu mục đích sử dụng là để sản xuất các dung dịch thẩm tách thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử nhôm.
Không được quá 10 phần tỷ (Phụ lục 9.4.9).
Lấy 400 ml chế phẩm, thêm 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT)* và 100 ml *nước cất (TT)*. Dùng dung dịch đối chiếu là một hỗn hợp gồm 2 ml *dung dịch nhôm mẫu 2 phần triệu Al (TT)*, 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT)* và 98 ml *nước cất (TT)*. Chuẩn bị mẫu trắng gồm hỗn hợp 10 ml *dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT)* và 100 ml *nước cất (TT)*.

Amoni
Đối với loại có thể tích nhỏ hơn 50 ml:
Không được quá 0,6 phần triệu.
Lấy 20 ml chế phẩm, thêm 1 ml *dung dịch kali tetra iodomercurat kiềm (TT)*, sau 5 min kiểm tra bằng cách nhìn theo chiều dọc ống nghiệm. Dung dịch không được có màu đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được tiến hành đồng thời bằng cách thêm 1 ml *dung dịch kali tetra iodomercurat kiềm (TT)* vào hỗn hợp gồm 4 ml *dung dịch amoni mẫu 3 phần triệu NH_4 (TT)* và 16 ml *nước không có amoni (TT)*.
Đối với loại có thể tích lớn hơn hoặc bằng 50 ml:
Không được quá 0,2 phần triệu.
Lấy 20 ml chế phẩm, thêm 1 ml *dung dịch kali tetraiodo mercurat kiềm (TT)*, sau 5 min kiểm tra bằng cách nhìn theo chiều dọc ống nghiệm. Dung dịch không được có màu đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được tiến hành đồng thời bằng cách thêm 1 ml *dung dịch kali tetraiodomercurat kiềm (TT)* vào hỗn hợp gồm 4 ml *dung dịch amoni mẫu 1 phần triệu NH_4 (TT)* và 16 ml *nước không có amoni (TT)*.

Calci và magnesi
Lấy 100 ml chế phẩm, thêm 2 ml *đệm amoniac pH 10,0 (TT)*, 50 mg *hỗn hợp đen eriocrom T (TT)* và 0,5 ml *dung dịch natri edetat 0,01 M*, chỉ một màu xanh lam thuần túy được tạo thành.

Cắn sau khi bay hơi
Bay hơi 100 ml chế phẩm tới khô trên cách thủy và sấy trong tủ sấy đến khối lượng không đổi ở 100 °C đến 105 °C. Đối với loại có thể tích nhỏ hơn hoặc bằng 10 ml, yêu cầu khối lượng cắn còn lại không được quá 4 mg (0,004 %);
Đối với loại có thể tích lớn hơn 10 ml, yêu cầu khối lượng cắn còn lại không được lớn hơn 3 mg (0,003 %).

Thử vô khuẩn
Phải vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,25 EU/ml (Phụ lục 13.2).

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, để nơi khô mát, tránh mọi nguồn lây nhiễm.

NƯỚC OXY GIÀ ĐẬM ĐẶC
Solutio Hydrogenii peroxydi concentrata

Nước oxy già đậm đặc chứa từ 29,0 % đến 31,0 % (kl/kl) H_2O_2. Một thể tích dung dịch tương ứng với khoảng 110 thể tích khí oxy. Chế phẩm có thể chứa chất bảo quản.

Tính chất
Chất lỏng trong suốt, không màu, ăn da, mùi hơi đặc biệt, có phản ứng acid nhẹ.
Chế phẩm bị phân hủy dưới tác dụng của không khí, ánh sáng và nhiệt độ.

Định tính
A. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm 0,2 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và 0,25 ml *dung dịch kali permanganat 0,1 N*. Dung dịch mất màu và có khí bay ra.
B. Lắc 0,05 ml chế phẩm với 2 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)*, 2 ml *ether (TT)* và 0,05 ml *dung dịch kali cromat 5 % (TT)*. Lớp ether có màu xanh lam.
C. Chế phẩm phải đạt yêu cầu về hàm lượng H_2O_2.

Giới hạn acid
Pha loãng 10 ml chế phẩm với 100 ml *nước* đun sôi để nguội, thêm 0,25 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)*. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* thêm vào để làm chuyển màu dung dịch không được ít hơn 0,05 ml và không nhiều hơn 0,5 ml.

Chất bảo quản
Lắc 20 ml chế phẩm với 10 ml *cloroform (TT)* và sau đó lắc tiếp 2 lần, mỗi lần 5 ml *cloroform (TT)*. Gộp dịch chiết cloroform, để bay hơi dung môi ở nhiệt độ phòng. Làm khô cắn thu được trong bình hút ẩm có silica gel, cân. Lượng cắn thu được không quá 10 mg (500 phần triệu).

Cắn không bay hơi
Lấy 10 ml chế phẩm vào một chén bạch kim đã cân bì, để yên đến khi hết sùi. Để nguội nếu cần. Bốc hơi trên nồi cách thủy và sấy cắn đến khô ở 100 °C đến 105 °C. Cắn thu được không được quá 20 mg (0,2 %).

Định lượng
Cân chính xác khoảng 1 g chế phẩm, pha loãng với *nước* vừa đủ 100,0 ml. Lấy 10,0 ml dung dịch thu được, thêm 20 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)*, chuẩn độ bằng *dung dịch kali permanganat 0,1 N (CĐ)* đến màu hồng.
1 ml *dung dịch kali permanganat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 1,701 mg H_2O_2 hoặc 0,56 ml khí oxy.

Bảo quản
Đựng trong bình đậy bằng nút thủy tinh có khóa mở hoặc nút bằng chất dẻo có lỗ để khí oxy có thể thoát ra được. Để ở chỗ mát, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm không chứa chất bảo quản thì để ở nhiệt độ không quá 15 °C.

Loại thuốc
Khử trùng, khử mùi.

NƯỚC OXY GIÀ LOÃNG 3 %
Solutio Hydrogenii peroxydi diluta 3 %

Nước oxy già loãng chứa từ 2,5 g đến 3,5 g H_2O_2 trong 100 ml. Một thể tích dung dịch tương ứng với khoảng 10 thể tích khí oxy. Chế phẩm có thể chứa chất bảo quản thích hợp. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu sau đây:

Tính chất
Chất lỏng trong, không màu.
Chế phẩm bị phân hủy nhanh dưới tác dụng của các chất oxy hóa hoặc chất khử.

Định tính
A. Lắc 2 ml chế phẩm với 0,2 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và 0,25 ml *dung dịch kali permanganat 0,1 N*. Sau vài giây dung dịch mất màu hoặc có màu hồng rất nhạt và khí bay ra.
B. Lắc 0,5 ml chế phẩm với 2 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)*, 2 ml *ether (TT)* và 0,5 ml *dung dịch kali cromat 5 % (TT)*. Lớp ether có màu xanh đậm.
C. Chế phẩm phải đạt yêu cầu về hàm lượng H_2O_2.

Giới hạn acid
Pha loãng 10 ml chế phẩm với 20 ml *nước* mới đun sôi để nguội, thêm 0,25 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)*. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* thêm vào để làm chuyển màu dung dịch không được ít hơn 0,05 ml và không nhiều hơn 1,0 ml.

Chất bảo quản
Lấy 50 ml chế phẩm, chiết bằng hỗn hợp *cloroform - ether* (3 : 2) ba lần với 25 ml, 10 ml và 10 ml. Bay hơi dung môi ở nhiệt độ phòng trong một cốc thủy tinh đã cân bì. Làm khô cắn trong bình hút ẩm có silica gel trong 2 h. Lượng cắn không được quá 25 mg.

Cắn không bay hơi
Không được quá 0,2 %.
Làm bay hơi 10 ml chế phẩm trong một chén bạch kim (đã cân bì) trên cách thủy và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h.

Định lượng
Lấy 2,0 ml chế phẩm cho vào bình nón đã chứa sẵn 20 ml *nước*, thêm 20 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch kali permanganat 0,1 N (CĐ)*.
1 ml *dung dịch kali permanganat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 1,701 mg H_2O_2 hoặc 0,56 ml khí oxy.

Bảo quản
Đựng trong chai, lọ nút kín, để ở chỗ mát, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm không chứa chất bảo quản thì để ở nhiệt độ không quá 15 °C.

Loại thuốc
Khử trùng, khử mùi.

NƯỚC OXY GIÀ LOÃNG 10 %
Solutio Hydrogenii peroxydi diluta 10 %

Nước oxy già loãng chứa từ 9,0 g đến 11,5 g H_2O_2 trong 100 ml. Một thể tích dung dịch tương ứng với khoảng 33 thể tích khí oxy. Chế phẩm có thể chứa chất bảo quản thích hợp. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu sau đây:

Tính chất
Chất lỏng trong, không màu.
Chế phẩm bị phân hủy nhanh dưới tác dụng của các chất oxy hóa hoặc chất khử.

Định tính
A. Lắc 2 ml chế phẩm với 0,2 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và 0,25 ml *dung dịch kali permanganat 0,1 N*. Sau vài giây dung dịch mất màu hoặc có màu hồng rất nhạt và khí bay ra.
B. Lắc 0,5 ml chế phẩm với 2 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)*, 2 ml *ether (TT)* và 0,05 ml *dung dịch kali cromat 5 % (TT)*. Lớp ether có màu xanh lam.
C. Chế phẩm phải đạt yêu cầu về hàm lượng H_2O_2.

Giới hạn acid
Lấy 6 ml chế phẩm pha loãng với *nước* vừa đủ 20 ml. Pha loãng 10 ml dung dịch này với 20 ml *nước* mới đun sôi để nguội, thêm 0,25 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)*. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* thêm vào để làm chuyển màu dung dịch không được ít hơn 0,05 ml và không nhiều hơn 1,0 ml.

Chất bảo quản
Lấy 20 ml chế phẩm, chiết bằng hỗn hợp *cloroform - ether* (3 : 2) ba lần với 25 ml, 20 ml và 10 ml. Bay hơi dung môi ở nhiệt độ phòng trong một cốc thủy tinh đã cân bì. Làm khô cắn trong bình hút ẩm có silica gel trong 2 h. Lượng cắn không được quá 10 mg.

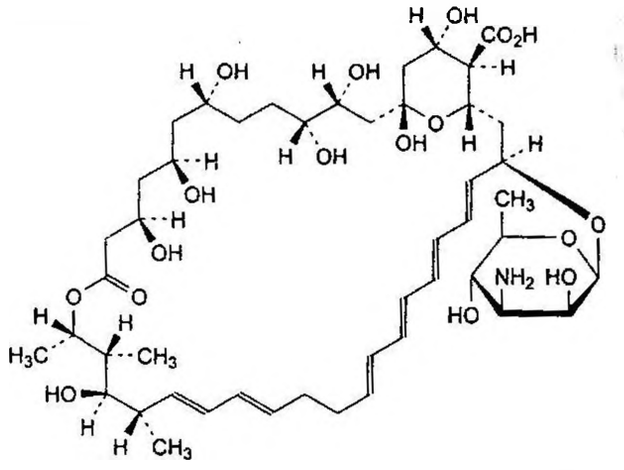
Cắn không bay hơi
Không được quá 0,2 %.
Làm bay hơi 10 ml chế phẩm trong một chén bạch kim (đã cân bì) trên cách thủy và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h.

Định lượng
Lấy 5,0 ml chế phẩm pha loãng với *nước* vừa đủ 20 ml. Lấy 2,0 ml dung dịch này cho vào bình nón đã chứa sẵn 20 ml *nước*, thêm 20 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch kali permanganat 0,1 N (CĐ)*. 1 ml *dung dịch kali permanganat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 1,701 mg H_2O_2 hoặc 0,56 ml khí oxy.

Bảo quản
Đựng trong chai, lọ nút kín, để ở chỗ mát, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm không chứa chất bảo quản thì để ở nhiệt độ không quá 15 °C.

Loại thuốc
Khử trùng, khử mùi.

NYSTATIN
Nystatinum



$C_{47}H_{75}NO_{17}$ P.t.l: 926

Nystatin là một chất chống nấm, được sản xuất bằng cách lên men sử dụng một số chủng *Streptomyces noursei*, chứa chủ yếu là các tetraen, thành phần chính là acid (1*S*, 3*R*,4*R*,7*R*,9*R*,11*R*,15*S*,16*R*,17*R*,18*S*,19*E*,21*E*,25*E*,27*E*, 29*E*,31*E*,33*R*,35*S*,36*R*,37*S*)-33-[(3-amino-3,6-dideoxy-β-D-mannopyranosyl)oxy]-1,3,4,7,9,11,17,37-octahydroxy-15,16,18-trimethyl-13-oxo-14,39-dioxabicyclo [33.3.1] nonatriaconta-19,21,25,27,29,31-hexaen-36-carboxylic (nystatin A_1). Hoạt lực không được dưới 4400 IU/mg và không được dưới 5000 IU/mg nếu dùng để sản xuất thuốc dùng đường uống, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Sản xuất
Nếu chế phẩm không dùng để sản xuất thuốc ngoài da, phương pháp sản xuất phải được đánh giá để chứng tỏ rằng chế phẩm nếu được thử phải đạt yêu cầu của phép thử sau: ***Độc tính bất thường*** (Phụ lục 13.5)
Tiêm trong màng bụng mỗi chuột nhắt 0,5 ml hỗn dịch chế phẩm trong *dung dịch acacia 0,5 %* có chứa không dưới 600 IU.

Tính chất
Bột màu vàng hoặc nâu nhạt, dễ hút ẩm.
Thực tế không tan trong nước và trong ethanol 96 %, dễ tan trong dimethylformamid và dimethyl sulfoxid, khó tan trong methanol.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, E.
Nhóm II: B, C, D.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hồng ngoại của nystatin đối chiếu.
B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở phép thử Độ hấp thụ ánh sáng, có 4 cực đại hấp thụ ở 230; 291; 305 và 319 nm và một vai ở 280 nm. Tỷ lệ độ hấp thụ giữa các cực đại 291 nm và 319 nm so với độ hấp thụ cực đại ở 305 nm lần lượt từ 0,61 đến 0,73 và từ 0,83 đến 0,96. Tỷ

lệ giữa độ hấp thụ cực đại ở 230 nm so với độ hấp thụ ở 280 nm từ 0,83 đến 1,25.
C. Thêm 0,1 ml *acid hydrocloric (TT)* vào khoảng 2 mg chế phẩm. Xuất hiện màu nâu.
D. Thêm 0,1 ml *acid sulfuric (TT)* vào khoảng 2 mg chế phẩm. Xuất hiện màu nâu, màu chuyển thành tím khi để lâu.
E. Trong phần Thành phần nystatin, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Độ hấp thụ ánh sáng
Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 5,0 ml *acid acetic băng (TT)* và 50 ml *methanol (TT)*, thêm *methanol (TT)* vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *methanol (TT)*. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở cực đại hấp thụ 305 nm không được nhỏ hơn 0,60, đo trong vòng 30 min sau khi pha.

Thành phần nystatin
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3), áp dụng phương pháp chuẩn hóa để tính kết quả, tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Pha động A: Acetonitril - dung dịch amoni acetat 0,385 % (29 : 71).
Pha động B: Acetonitril - dung dịch amoni acetat 0,385 % (60 : 40).
Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *dimethyl sulfoxid (TT)* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg nystatin chuẩn trong *dimethyl sulfoxid (TT)* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 25 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 50 ml với *nước*. Thêm 2,0 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* vào 10,0 ml dung dịch thu được, để yên trong 1 h.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng *dimethyl sulfoxid (TT)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với *dimethyl sulfoxid (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 305 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 25	100	0
25 - 35	100 → 0	0 → 100
35 - 45	0	100
45 - 50	0 → 100	100 → 0
50 - 55	100	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa 2 pic chính (thời gian lưu khoảng 13 min và 19 min) ít nhất là 3,5.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (3).
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic nystatin A_1 (thời gian lưu khoảng 14 min) không được dưới 85,0 % tổng diện tích các pic, diện tích của bất kỳ pic nào khác không được lớn hơn 4,0 % tổng diện tích các pic.
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) và các pic có thời gian lưu nhỏ hơn 2 min.

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 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 5,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; phosphor pentoxyd; 60 °C; áp suất không quá 0,1 kPa; 3 h).

Tro sulfat
Không được quá 3,5 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng
Tiến hành theo Phụ lục 13.9 Xác định hoạt lực kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật. Chú ý tránh ánh sáng trong quá trình định lượng.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 75 mg nystatin chuẩn vào bình định mức 50 ml, hòa tan trong *dimethylformamid (TT)* và thêm vừa đủ đến vạch với cùng dung môi. Pha loãng dung dịch thu được bằng dung dịch đệm số 19 để thu được các dung dịch làm việc.
Dung dịch thử: Tiến hành tương tự dung dịch chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Nhãn phải ghi rõ nếu chế phẩm chỉ dùng để pha chế thuốc dùng ngoài da.

Loại thuốc
Thuốc chống nấm.

Chế phẩm
Viên nén, thuốc đặt âm đạo, kem, mỡ dùng ngoài.

THUỐC MỠ NYSTATIN
Unguentum Nystatini

Là thuốc mỡ dùng trên da có chứa nystatin phân tán mịn trong các chất nhũ hóa thích hợp.
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 nystatin, $C_{47}H_{75}NO_{17}$, từ 90,0 % đến 130,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Thuốc mỡ phải mịn, đồng nhất, không bị biến màu, không có mùi lạ.

Định tính
Phân tán một lượng chế phẩm tương ứng với 25 000 IU trong 10 ml *cloroform (TT)*, thêm 40 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ và lọc. Pha loãng 1 ml dịch lọc thu được thành 25 ml *với methanol (TT)*. Đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 350 nm. Mẫu trắng là dung dịch được tiến hành trong cùng điều kiện nhưng không có chế phẩm. Phổ hấp thụ thu được phải có 3 cực đại ở các bước sóng 291 nm, 305 nm và 319 nm. Tỷ lệ độ hấp thụ ở các bước sóng cực đại 291 nm và 319 nm so với độ hấp thụ ở bước sóng cực đại 305 nm lần lượt phải nằm trong khoảng từ 0,61 đến 0,73 và từ 0,83 đến 0,96.

Định lượng
Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Cân chính xác một lượng thuốc mỡ tương ứng với 200 000 IU nystatin vào bình định mức 100 ml, thêm *dimethylformamid (TT)* vừa đủ đến vạch và lắc trong 15 min. Pha loãng dung dịch thu được bằng dung dịch đệm số 19 để thu được các dung dịch thử. Tiến hành phép định lượng theo Phụ lục 13.9 Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống nấm.

Hàm lượng thường dùng
100 000 IU trong 1 g.

VIÊN ĐẶT NYSTATIN
Suppositoria Nystatini

Là viên nén đặt âm đạo chứa nystatin.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc đặt" (Phụ lục 1.10) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng nystatin, $C_{47}H_{75}NO_{17}$, từ 90,0 % đến 130,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Lấy một lượng bột chế phẩm tương ứng với 300 000 IU, thêm hỗn hợp gồm 5 ml *acid acetic băng (TT)* và 50 ml *methanol (TT)*, lắc, thêm *methanol (TT)* vừa đủ 100 ml, lọc. Pha loãng 1 ml dịch lọc thành 100 ml với *methanol (TT)*. Đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 350 nm. Mẫu trắng là dung dịch được tiến hành trong cùng điều kiện nhưng không có chế phẩm. Phổ hấp thụ thu được phải có 3 cực đại ở các bước sóng 291 nm, 305 nm và 319 nm. Tỷ lệ độ hấp thụ ở các bước sóng cực đại 291 nm và 319 nm so với độ hấp thụ ở bước sóng cực đại 305 nm lần lượt phải nằm trong khoảng từ 0,61 đến 0,73 và từ 0,83 đến 0,96.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Định lượng
Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 200 000 IU nystatin vào bình định mức 50 ml. Thêm 40 ml *dimethylformamid (TT)* và lắc mạnh trong 1 h. Thêm *dimethylformamid (TT)* đến định mức, lắc đều. Ly tâm lấy dịch trong. Pha loãng dung dịch thu được bằng dung dịch đệm số 19 để thu được các dung dịch thử. Tiến hành phép định lượng theo Phụ lục 13.9 Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống nấm.

Hàm lượng thường dùng
100 000 IU.

VIÊN NÉN NYSTATIN
Tabellae Nystatini

Là viên nén bao có chứa nystatin.
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 nystatin, $C_{47}H_{75}NO_{17}$, từ 90,0 % đến 130,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 300 000 IU nystatin hòa trong hỗn hợp gồm 5 ml *acid acetic băng (TT)* và 50 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ, thêm *methanol (TT)* vừa đủ 100 ml, trộn đều và lọc. Pha loãng 1 ml dịch lọc thành 100 ml với *methanol(TT)*. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 350 nm. Mẫu trắng là dung dịch được tiến hành trong cùng điều kiện nhưng không có chế phẩm. Phổ hấp thụ thu được phải có 3 cực đại ở các bước sóng 291 nm, 305 nm và 319 nm. Tỷ lệ độ hấp thụ ở các bước sóng cực đại 291 nm và 319 nm so với độ hấp thụ ở bước sóng cực đại 305 nm lần lượt phải nằm trong khoảng từ 0,61 đến 0,73 và từ 0,83 đến 0,96.

Độ rã (Phụ lục 11.6)
Không được quá 30 min.
Môi trường: *Dung dịch acid hydrocloric 2,5 % (TT).*
Nếu viên không rã, rửa viên bằng cách nhúng nhanh vào *nước* và cho vào môi trường là *đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT)*, thử thêm 30 min nữa, viên phải rã.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, phosphor pentoxyd, 60 °C, áp suất không quá 0,7 kPa, 3 h).

Định lượng
Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Cân 20 viên đã được loại bỏ lớp vỏ bao, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 200 000 IU nystatin vào bình định mức 50 ml. Thêm 40 ml *dimethylformamid (TT)* và lắc mạnh trong 1 h. Thêm *dimethylformamid (TT)* đến định mức, lắc đều. Ly tâm lấy dịch trong. Pha loãng dung dịch thu được bằng dung dịch đệm số 19 (Phụ lục 13.9) để thu được các dung dịch thử. Tiến hành định lượng theo Phụ lục 13.9 Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật.

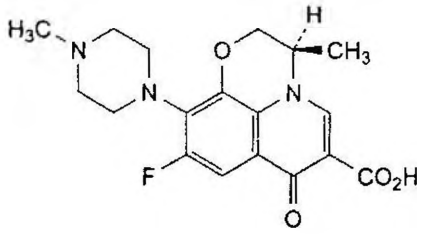
Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống nấm.

Hàm lượng thường dùng
500 000 IU.

OFLOXACIN

Ofloxacinum



và đồng phân đối quang

$C_{18}H_{20}FN_3O_4$ P.t.l: 361,4

Ofloxacin là acid (3*RS*)-9-fluoro-3-methyl-10-(4-methyl piperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu vàng nhạt hoặc vàng sáng, khó tan trong nước, tan trong acid acetic băng, khó tan đến tan trong methylen clorid, ít 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 ofloxacin chuẩn.

Độ hấp thụ ánh sáng
Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 440 nm không được lớn hơn 0,25.

Góc quay cực
Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 4) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Tạp chất A
Không được quá 0,2 %.
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254} (dày 2 µm - 10 µm).
Dung môi khai triển: *Acid acetic băng - nước - ethyl acetat* (10 : 10 : 20).
Hỗn hợp dung môi: *Methanol - methylen clorid* (10 : 40).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10,0 mg tạp chất A chuẩn của ofloxacin trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
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 2/3 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 của tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid (3*RS*)-9,10-difluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic (FPA).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.
Pha động: Hòa tan 4,0 g *amoni acetat (TT)* và 7,0 g *natri perclorat (TT)* trong 1300 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 2,2 bằng *acid phosphoric (TT)*. Thêm 240 ml *acetonitril (TT)* và trộn đều.
Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - nước (10 : 60).
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi 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 50,0 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 (2): Hòa tan 10 mg tạp chất E chuẩn của ofloxacin trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Trộn đều 10,0 ml dung dịch thu được và 5,0 ml dung dịch thử và thêm hỗn hợp dung môi thành 50,0 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Độ rã (Phụ lục 11.6)
Không được quá 30 min.
Môi trường: *Dung dịch acid hydrocloric 2,5 % (TT).*
Nếu viên không rã, rửa viên bằng cách nhúng nhanh vào *nước* và cho vào môi trường là *đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT)*, thử thêm 30 min nữa, viên phải rã.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, phosphor pentoxyd, 60 °C, áp suất không quá 0,7 kPa, 3 h).

Định lượng
Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Cân 20 viên đã được loại bỏ lớp vỏ bao, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 200 000 IU nystatin vào bình định mức 50 ml. Thêm 40 ml *dimethylformamid (TT)* và lắc mạnh trong 1 h. Thêm *dimethylformamid (TT)* đến định mức, lắc đều. Ly tâm lấy dịch trong. Pha loãng dung dịch thu được bằng dung dịch đệm số 19 (Phụ lục 13.9) để thu được các dung dịch thử. Tiến hành định lượng theo Phụ lục 13.9 Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật.

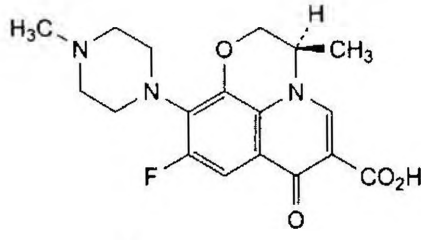
Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống nấm.

Hàm lượng thường dùng
500 000 IU.

OFLOXACIN

Ofloxacinum



và đồng phân đối quang

$C_{18}H_{20}FN_3O_4$ P.t.l: 361,4

Ofloxacin là acid (3*RS*)-9-fluoro-3-methyl-10-(4-methyl piperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu vàng nhạt hoặc vàng sáng, khó tan trong nước, tan trong acid acetic băng, khó tan đến tan trong methylen clorid, ít 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 ofloxacin chuẩn.

Độ hấp thụ ánh sáng
Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 440 nm không được lớn hơn 0,25.

Góc quay cực
Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 4) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Tạp chất A
Không được quá 0,2 %.
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254} (dày 2 µm - 10 µm).
Dung môi khai triển: *Acid acetic băng - nước - ethyl acetat* (10 : 10 : 20).
Hỗn hợp dung môi: *Methanol - methylen clorid* (10 : 40).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10,0 mg tạp chất A chuẩn của ofloxacin trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
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 2/3 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 của tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid (3*RS*)-9,10-difluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic (FPA).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.
Pha động: Hòa tan 4,0 g *amoni acetat (TT)* và 7,0 g *natri perclorat (TT)* trong 1300 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 2,2 bằng *acid phosphoric (TT)*. Thêm 240 ml *acetonitril (TT)* và trộn đều.
Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - nước (10 : 60).
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi 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 50,0 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 (2): Hòa tan 10 mg tạp chất E chuẩn của ofloxacin trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Trộn đều 10,0 ml dung dịch thu được và 5,0 ml dung dịch thử và thêm hỗn hợp dung môi thành 50,0 ml. 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 × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 45 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 294 nm.
Tốc độ dòng: Điều chỉnh tốc độ dòng sao cho thời gian lưu của ofloxacin vào khoảng 20 min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của ofloxacin.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất E.
Thời gian lưu tương đối so với ofloxacin (thời gian lưu khoảng 20 min): Tạp chất B khoảng 0,3; tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất D khoảng 0,7; tạp chất E khoảng 0,9; tạp chất F khoảng 1,6.
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 E và pic của ofloxacin ít nhất là 2,0.
Giới hạn:
Tạp chất B, C, D, E, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).
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 không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất B: (3*RS*)-9-fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-7-on.
Tạp chất C: Acid (3*RS*)-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic.
Tạp chất D: Acid (3*RS*)-10-fluoro-3-methyl-9-(4-methyl piperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic.
Tạp chất E: Acid (3*RS*)-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-10-(piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic.
TạpchấtF:4-[(3*RS*)-6-carboxy-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-10-yl]-1-methylpiperazin 1-oxyd.

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 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 0,2 % (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 100 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 36,14 mg $C_{18}H_{20}FN_3O_4$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Chế phẩm
Viên nén, nang, thuốc nhỏ mắt.

NANG OFLOXACIN
Capsulae Ofloxacini

Là nang cứng chứa ofloxacin.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng ofloxacin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, 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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - dung dịch amoniac 0,45 M (150 : 75 : 15).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 3 mg ofloxacin, hòa tan trong 10 ml hỗn hợp *cloroform - methanol* (1 : 1), lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch ofloxacin chuẩn có nồng độ 0,3 mg/ml trong hỗn hợp *cloroform - methanol* (1 : 1).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 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 khỏi bình sắc ký và để khô 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 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, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic ofloxacin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 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 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng một lượng dịch lọc thu được với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để được dung dịch có nồng độ ofloxacin khoảng 5 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 293 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. So sánh với dung dịch ofloxacin chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi. Tính hàm lượng ofloxacin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, hòa tan trong mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ của ofloxacin chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80% (Q) lượng ofloxacin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, 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: Hỗn hợp *dung dịch natri lauryl sulfat 0,24 % - acetonitril - acid acetic băng* (580 : 400 : 20).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng ofloxacin chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,05 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,06 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền mịn. Cân chính xác một lượng bột tương ứng với khoảng 30 mg ofloxacin vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,05 M (TT)* và lắc siêu âm 10 min. Thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,05 M (TT)* đến định mức, lắc đều. Lọc qua giấy lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 10,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml và pha loãng bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,05 M (TT)* đến định mức, lắc đều.
Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng ofloxacin chuẩn và propylparaben trong *acetonitril (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ 0,1 mg ofloxacin và 2,4 mg propylparaben trong 1 ml.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: Duy trì ở 35 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 294 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 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 phân giải: Độ phân giải giữa hai pic ofloxacin và propylparaben không được nhỏ hơn 2,0. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn: Hệ số đối xứng pic không được lớn hơn 3,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ofloxacin không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng ofloxacin từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ trong ofloxacin chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
100 mg; 200 mg.

THUỐC NHỎ MẮT OFLOXACIN
Collyrium Ofloxacini

Thuốc nhỏ mắt ofloxacin là dung dịch vô khuẩn của ofloxacin 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 ofloxacin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong suốt, không màu.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Cloroform - methanol - dung dịch amoniac 0,45 M* (150 : 75 : 15).
Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chế phẩm bằng hỗn hợp *cloroform - methanol* (1 : 1), để thu được dung dịch có nồng độ ofloxacin khoảng 0,3 mg/ml.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch ofloxacin chuẩn có nồng độ 0,3 mg/ml trong hỗn hợp *cloroform - methanol* (1 : 1).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 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 để khô 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 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, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic ofloxacin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH
Từ 6,0 đến 6,8 (Phụ lục 6.2).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp *dung dịch natri lauryl sulfat 0,24 % - acetonitril - acid acetic băng* (580 : 400 : 20).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng ofloxacin chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,05 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,06 mg/ml.
Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chính xác chế phẩm bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,05 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ ofloxacin khoảng 0,06 mg/ml.
Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng ofloxacin chuẩn và propylparaben trong *acetonitril (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ 0,1 mg ofloxacin và 2,4 mg propylparaben trong 1 ml.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: Duy trì ở 35 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 294 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 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 phân giải: Độ phân giải giữa hai pic ofloxacin và propylparaben không được nhỏ hơn 2,0. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn: Hệ số đối xứng pic không được lớn hơn 3,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ofloxacin không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng ofloxacin từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ trong ofloxacin chuẩn.

Bảo quản
Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng sinh.

Nồng độ thường dùng
0,3 %.

VIÊN NÉN OFLOXACIN
Tabellae Ofloxacini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa ofloxacin.
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 ofloxacin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, 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* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Cloroform - methanol - dung dịch amoniac 0,45 M* (150 : 75 : 15).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 3 mg ofloxacin, hòa tan trong 10 ml hỗn hợp *cloroform - methanol* (1 : 1), lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch ofloxacin chuẩn có nồng độ 0,3 mg/ml trong hỗn hợp *cloroform - methanol* (1 : 1).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 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 khỏi bình sắc ký và để khô 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 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, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic ofloxacin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 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 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng một lượng dịch lọc thu được với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để được dung dịch có nồng độ ofloxacin khoảng 5 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 293 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. So sánh với dung dịch ofloxacin chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi. Tính hàm lượng ofloxacin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, hòa tan từ mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ của ofloxacin chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80% (Q) lượng ofloxacin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, 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: Hỗn hợp *dung dịch natri lauryl sulfat 0,24 % - acetonitril - acid acetic băng* (580 : 400 : 20).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng ofloxacin chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,05 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,06 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 viên (loại bỏ vỏ bao, nếu có) để xác định khối lượng trung bình và nghiền mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg ofloxacin vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,05 M (TT)* và lắc siêu âm 10 min. Thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,05 M (TT)* đến định mức, lắc đều. Lọc qua giấy lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 10,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml và pha loãng bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,05 M (TT)* đến định mức, lắc đều.

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng ofloxacin chuẩn và propylparaben trong *acetonitril (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ 0,1 mg ofloxacin và 2,4 mg propylparaben trong 1 ml.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: Duy trì ở 35 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 294 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 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 phân giải: Độ phân giải giữa hai pic ofloxacin và propylparaben không được nhỏ hơn 2,0. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn: Hệ số đối xứng pic không được lớn hơn 3,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ofloxacin không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng ofloxacin từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ trong ofloxacin chuẩn.

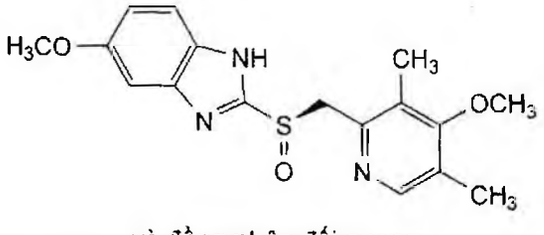
Bảo quản
Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
100 mg; 200 mg.

OMEPRAZOL

Omeprazolum



và đồng phân đối quang

$C_{17}H_{19}N_3O_3S$ P.t.l: 345,4

Omeprazol là 5-methoxy-2-[(*RS*)-[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]-sulphinyl]-1*H*-benzimidazol, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng.
Rất khó tan trong nước, tan trong methylen clorid, hơi tan trong ethanol 96 % và methanol. Tan trong dung dịch kiềm loãng.

Định tính
Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của omeprazol chuẩn. Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại ở trạng thái rắn của chế phẩm và omeprazol chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chuẩn trong *methanol (TT)*, bay hơi tới cắn rồi tiến hành ghi lại phổ của cắn mới thu được.

Độ trong của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.1).

Tạp chất F và G
Không được quá 350 phần triệu.
Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch S đo ở bước sóng 440 nm không được quá 0,10.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.
Pha động: *Acetonitril - dung dịch đệm pH 7,6* (27 : 73).
Dung dịch đệm pH 7,6: Dung dịch dinatri hydrophosphat 0,14 % đã được điều chỉnh pH về 7,6 bằng *acid phosphoric.*
Dung dịch thử: Hòa tan 3 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 1 mg omeprazol chuẩn và 1 mg tạp chất D chuẩn của omeprazol trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 3 mg omeprazol chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất E) trong pha động và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 40 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của omeprazol.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất D. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo omeprazol chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất E.
Thời gian lưu tương đối so với omeprazol (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất E khoảng 0,6; tạp chất D khoảng 0,8.
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 D và pic của omeprazol ít nhất là 3,0; nếu cần, điều chỉnh

pH của dung dịch đệm pH 7,6 hoặc tỷ lệ acetonitril để đạt độ phân giải, pH tăng sẽ tăng độ phân giải.
Giới hạn:
Tạp chất D, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).
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 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 5-methoxy-1*H*-benzimidazol-2-thiol.
Tạp chất B: 2-[(*RS*)-[(3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfinyl] -5-methoxy-1*H*-benzimidazol.
Tạp chất C: 5-methoxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfanyl]-1*H*-benzimidazol (ufiprazol).
Tạp chất D: 5-methoxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfonyl]-1*H*-benzimidazol (omeprazol sulfon).
Tạp chất E: 4-methoxy-2-[[(*RS*)-(5-methoxy-1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfinyl]methyl]-3,5-dimethylpyridin 1-oxyd.
Tạp chất F: 8-methoxy-1,3-dimethyl-12-thioxopyrido[1',2':3,4] imidazo[1,2-*a*]benzimidazol-2(12*H*)-on.
Tạp chất G: 9-methoxy-1,3-dimethyl-12-thioxopyrido[1',2':3,4] imidazo[1,2-*a*]benzimidazol-2(12*H*)-on.
Tạp chất H: 2-[(*RS*)-[(4-cloro-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl] sulfinyl]-5-methoxy-1*H*-benzimidazol.
Tạp chất I: 4-methoxy-2-[[(5-methoxy-1*H*-benzimidazol-2-yl) sulfonyl]methyl]-3,5-dimethylpyridin 1-oxyd.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; trong chân không; 60 °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 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp 10 ml *nước* và 40 ml *ethanol 96 % (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm tương đương 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 34,54 mg $C_{17}H_{19}N_3O_3S$.

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

Loại thuốc
Ức chế proton, điều trị loét dạ dày.

Chế phẩm
Nang, viên nén tan trong ruột; hỗn dịch.

NANG TAN TRONG RUỘT OMEPRAZOL
Capsulae Omeprazoli

Là nang cứng chứa các vi hạt được bao tan trong ruột có chứa omeprazol.
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 omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, 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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: Methylen clorid bão hòa amoniac - methylen clorid - isopropanol (2 : 2 : 1)
Dung môi pha loãng: Methylen clorid - methanol (1 : 1).
Dung dịch thử: Lấy thuốc trong ít nhất 5 viên nang, nghiền mịn và trộn đều. Cân một lượng bột thuốc tương ứng với 10 mg omeprazol vào bình đựng thích hợp, thêm 2 ml dung môi pha loãng, siêu âm 5 min, và để yên dung dịch này 20 min trước khi chấm sắc ký.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng omeprazol chuẩn trong dung môi pha loãng để được dung dịch có nồng độ 5 mg/ml.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Triển khai đến khi dung môi đi được 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 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, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic omeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Giai đoạn trong môi trường acid
Môi trường hòa tan: 500 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 2 h.
Cách tiến hành:
Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, dung dịch đệm phosphat pH 7,6 và *điều kiện sắc ký* thực hiện như mô tả trong phần Giai đoạn trong môi trường đệm.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg omeprazol chuẩn vào bình định mức 250 ml, hòa tan bằng 50 ml *ethanol (TT)*, pha loãng bằng *dung dịch natri tetraborat 0,01 M* đến định mức. Hút chính xác 10 ml dung dịch này cho vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *ethanol (TT)*, pha loãng bằng *dung dịch natri tetraborat 0,01 M* đến định mức, lắc đều.

Dung dịch thử: Sau 2 h, lọc dung dịch môi trường qua rây có đường kính lỗ rây không quá 0,2 mm. Lấy các vi hạt trong giỏ quay và vi hạt không qua rây, rửa bằng *nước*, dùng khoảng 60 ml *dung dịch natri tetraborat 0,01 M (TT)* để chuyển các vi hạt vào bình định mức 100 ml, siêu âm trong khoảng 20 min cho đến khi các vi hạt vỡ ra, thêm 20 ml *ethanol (TT)*, pha loãng bằng *dung dịch natri tetraborat 0,01 M* đến định mức, lắc đều. Pha loãng một lượng thích hợp dung dịch này với *dung dịch natri tetraborat 0,01 M* để được một dung dịch có nồng độ omeprazol khoảng 0,02 mg/ml.

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

Tính lượng omeprazol trong mỗi viên hòa tan trong môi trường acid bằng cách lấy lượng omeprazol ghi trên nhãn trừ đi lượng không bị hòa tan tính được từ diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và từ hàm lượng của $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ trong omeprazol chuẩn.

Yêu cầu:

Mức độ L1: Chế phẩm đạt yêu cầu nếu không có nang nào có lượng omeprazol hòa tan vượt quá 15 % lượng ghi trên nhãn.

Mức độ L2: Nếu không đạt yêu cầu của mức độ L1, tiếp tục thử 6 nang nữa. Giá trị trung bình của 12 nang không được quá 20 % và không có nang nào có lượng omeprazol hòa tan lớn hơn 35 % lượng ghi trên nhãn.

Mức độ L3: Thử tiếp 12 viên nữa nếu không đạt yêu cầu của mức độ L1 và L2. Giá trị trung bình của 24 nang không vượt quá 20 % và không được có nhiều hơn 2 nang có lượng omeprazol hòa tan lớn hơn 35 % và không có nang nào hòa tan lớn hơn 45 % lượng ghi trên nhãn.

Giai đoạn trong môi trường đệm

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch đệm phosphat pH 6,8.*

Thực hiện như trong giai đoạn môi trường acid với những viên nang mới trong cùng một lô. Sau 2 h, thêm 400 ml *dung dịch dinatri phosphat 0,235 M pH 10,4* vào mỗi cốc. Điều chỉnh đến pH 6,8 ± 0,05 bằng *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).*

Pha các dung dịch đệm:

Dung dịch dinatri phosphat 0,235 M pH 10,4: Hòa tan 33,36 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 10,4 ± 0,1 bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).*

Dung dịch đệm phosphat pH 6,8: Thêm 400 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vào 320 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,235 M pH 10,4*, điều chỉnh đến pH 6,8 ± 0,05 bằng *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).*

Dung dịch đệm phosphat pH 7,6: Hòa tan 0,718 g *natri dihydrophosphat (TT)* và 4,49 g *dinatri hydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*. Điều chỉnh đến pH 7,6 ± 0,1 (nếu cần) bằng *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).* Pha loãng 250 ml dung dịch này thành 1000 ml bằng *nước*.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 7,6* (34 : 66), có thể điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn (1) (đối với viên nang 10 mg): Hòa tan chính xác một lượng omeprazol chuẩn trong *ethanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ khoảng 2 mg/ml. Tiếp tục pha loãng bằng *dung dịch đệm phosphat pH 6,8* để được dung dịch có nồng độ 0,01 mg/ml. Thêm ngay 2,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,25 M* vào 10,0 ml dung dịch này, lắc đều.

Dung dịch chuẩn (2) (đối với viên nang 20 mg và 40 mg): Tiến hành như dung dịch chuẩn (1), nhưng dung dịch thu được trước khi thêm 2,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,25 M* phải có nồng độ 0,02 mg/ml.

Dung dịch thử (1) (đối với viên nang 10 mg và 20 mg): Hút 5,0 ml dung dịch sau khi hòa tan vào trong một ống nghiệm có chứa sẵn 1,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,25 M.* Lắc đều, lọc qua màng lọc 1,2 µm hoặc nhỏ hơn. Tránh ánh sáng.

Dung dịch thử (2) (đối với viên nang 40 mg): Hút 5,0 ml dung dịch sau khi hòa tan cho vào ống nghiệm có chứa sẵn 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,25 M* và 5,0 ml *dung dịch đệm phosphat pH 6,8.* Lắc đều, lọc qua màng lọc 1,2 µm hoặc nhỏ hơn. Tránh ánh sáng.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1 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 chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi hiệu lực của cột được xác định bằng số đĩa lý thuyết không dưới 2000 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm nhắc lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính lượng omeprazol hòa tan từ mỗi nang dựa vào diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và từ hàm lượng của $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ trong omeprazol chuẩn.

Yêu cầu:

Đối với nang hàm lượng 10 mg và 20 mg: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Đối với nang hàm lượng 40 mg: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp sắc ký

Dung môi pha loãng, dung dịch A, dung dịch B, dung dịch chuẩn, dung dịch thử, pha động và *điều kiện sắc ký:* Như mô tả trong mục Định lượng.

Tiêm riêng biệt 10 µL dung dịch chuẩn và thử, ghi lại sắc ký đồ. Tính phần trăm mỗi tạp chất theo công thức:

$$P\ (\%) = (10C/FA)(r_i/r_s)$$

trong đó:
C: Nồng độ omeprazol trong dung dịch chuẩn (µg/ml);
F: Hệ số đáp ứng tương đối (F = 1,6 đối với những pic có thời gian lưu tương đối khoảng 0,33; F = 3,1 đối với những pic có thời gian lưu tương đối khoảng 0,64; F = 1 đối với những tạp còn lại);
A: Lượng omeprazol (mg) trong lượng mẫu dùng để pha dung dịch thử, tính được từ kết quả định lượng;
r_i: Diện tích của mỗi pic tạp trên sắc ký đồ của dung dịch thử;
r_s: Diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn;
Yêu cầu: Mỗi tạp chất không được quá 0,5 % và tổng tất cả các tạp chất không được quá 2,0 %.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung môi pha loãng: Hòa tan 7,6 g *natri tetraborat (TT)* trong 800 ml *nước*. Thêm 1 g *natri edetat (TT)*, điều chỉnh đến pH 11,0 ± 0,1 bằng *dung dịch natri hydroxyd 50 %*. Chuyển dung dịch này vào bình định mức 2000 ml, thêm 400 ml *ethanol (TT)*, pha loãng với *nước* đến định mức.
Dung dịch A: Hòa tan 6 g *glycin* trong 1500 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 9,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 50 %* và pha loãng với *nước* vừa đủ 2000 ml, lọc.
Dung dịch B: Acetonitril - metanol (85 : 15).
Pha động: Hỗn hợp dung dịch A và dung dịch B theo chương trình dung môi như chỉ dẫn ở phần Điều kiện sắc ký (điều chỉnh nếu cần).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan (bằng cách siêu âm) một lượng omeprazol chuẩn trong dung môi pha loãng để được dung dịch có nồng độ khoảng 0,2 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột tương ứng với khoảng 20 mg omeprazol vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml dung môi pha loãng, siêu âm trong 15 min, thêm cùng dung môi đến định mức.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (4,6 mm × 15 cm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 305 nm.
Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl
Thời gian và pha động có thể thay đổi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 20	88 → 40	12 → 60
20 - 21	40 → 88	60 → 12
21 - 25	88	12

Cách tiến hành: Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi hiệu lực của cột được xác định bằng dung dịch chuẩn có số đĩa lý thuyết không dưới 20 000, hệ số đối xứng không được lớn hơn 2 hoặc nhỏ hơn 0,8 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm nhắc lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng omeprazol, $C_{17}H_{19}N_3O_3S$, dựa vào diện tích pic omeprazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của omeprazol chuẩn.

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

Loại thuốc
Thuốc chống loét dạ dày, tá tràng, ức chế bơm proton.

Hàm lượng thường dùng
20 mg.

ORESOL
Sales perorales ad rehydratationem
Thuốc bột uống bù dịch

Chế phẩm là thuốc bột uống có chứa glucose hoặc glucose khan, natri clorid, kali clorid và natri citrat hoặc natri hydrocarbonat. Thuốc được hòa tan vào một thể tích nước theo yêu cầu, dùng để uống nhằm phòng ngừa và điều trị chứng mất nước do tiêu chảy, kể cả điều trị duy trì.
Chế phẩm có thể chứa các chất tạo mùi thích hợp và khi cần thiết có thể chứa một lượng tối thiểu tá dược trơn để thu được sản phẩm mong muốn.

Công thức điều chế: Công thức điều chế 1 gói chế phẩm để pha trong 1 lít nước như sau:

Thành phần	Khối lượng	
	ORS Hydrocarbonat (B)	ORS Citrat (C)
Natri clorid	3,5	3,5
Kali clorid	1,5	1,5
Natri citrat	0	2,9
Natri hydrocarbonat	2,5	0
Glucose khan	20,0	20,0
(hoặc glucose monohydrat)	22,0	22,0
Tổng số khối lượng	27,5 g (hoặc 29,5 g)	27,9 g (hoặc 29,9 g)

Glucose monohydrat có thể dùng khi natri hydrocarbonat đóng gói riêng.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng kali, K; **natri,** Na; **hydrocarbonat,** HCO_3; **clorid,** Cl và **citrat,** $C_6H_5O_7$, phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng glucose khan, $C_6H_{12}O_6$, hoặc **glucose monohydrat** $C_6H_{12}O_6.H_2O$, phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột trắng hay hơi ngà, khô rời, không vón cục. Vị mặn hơi ngọt. Khi pha 1 gói thuốc trong 1 lít nước sẽ được dung dịch trong và hầu như không màu.

Định tính

A. Khi đun nóng chảy chế phẩm, ban đầu có màu vàng sau chuyển màu nâu, phồng lên và cháy với mùi đường cháy.

Hòa tan lượng thuốc trong một gói vào 250 ml nước, dung dịch thu được làm các phép thử sau:

B. Phải cho phản ứng của muối natri (Phụ lục 8.1).

C. Phải cho phản ứng (B) của muối kali (Phụ lục 8.1).

D. Phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

E. Đối với chế phẩm chứa natri citrat, phải cho phản ứng của citrat (Phụ lục 8.1).

G. Đối với chế phẩm chứa natri hydrocarbonat, phải cho phản ứng của hydrocarbonat (Phụ lục 8.1).

H. Đun sôi 1 ml dung dịch với 5 ml *thuốc thử Fehling (TT)* sẽ xuất hiện tủa đỏ gạch của đồng (I) oxyd.

pH (chỉ thử với loại chế phẩm có citrat)

Hòa tan 1,4 g chế phẩm trong 50 ml *nước,* dung dịch thu được phải có pH từ 7,0 đến 8,8 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Định lượng glucose: Cân chính xác khoảng 8 g chế phẩm, hòa tan trong khoảng 60 ml *nước*, thêm 0,2 ml *dung dịch amoniac 10 % (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 100,0 ml. Trộn đều, để yên 30 min. Lọc nếu cần để thu được dung dịch trong. Xác định góc quay cực α của dung dịch thu được trong ống dài 2 dm ở 25 °C. Tính lượng glucose khan $C_6H_{12}O_6$ trong mẫu thử (g) bằng cách nhân giá trị góc quay cực α với 0,9477.

Định lượng citrat: Cân chính xác khoảng 1 g chế phẩm, hòa tan trong 40 ml *acid acetic khan (TT)* bằng cách làm nóng nhẹ ở 50 °C, để nguội, chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6) bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* với chỉ thị là *dung dịch 1-naphtol benzein 0,2 % trong acid acetic khan (TT)*. Song song làm mẫu trắng.

1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 6,303 mg citrat ($C_6H_5O_7$).

1 g natri citrat tương đương với 0,643 g $C_6H_5O_7$.

Định lượng clorid: Hút 25,0 ml dung dịch A ở phần định lượng natri, thêm khoảng 20 ml *nước*. Định lượng bằng *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* với chỉ thị là *dung dịch kali cromat 5 % (TT)*.

1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 3,545 mg clorid (Cl).

1 g natri clorid hoặc 1 g kali clorid tương đương với 0,6066 g hoặc 0,4765 g Cl.

Định lượng hydrocarbonat: Cân chính xác khoảng 2 g chế phẩm nếu đóng chung, hoặc 0,15 g natri hydrocarbonat nếu để riêng gói. Hòa tan trong 70 ml *nước*, định lượng bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* với chỉ thị là *dung dịch da cam methyl (TT)*.

1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 6,101 mg hydrocarbonat (HCO_3).

1 g natri hydrocarbonat tương đương với 0,7263 g HCO_3.

Định lượng natri: Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch chuẩn gốc natri 1000 µg/ml

Dung dịch kali clorid 4 % : Hòa tan 4 g *kali clorid (TT)* trong *nước trao đổi ion (TT)* thành 100 ml.

Chuẩn bị dãy chuẩn natri:

Pha loãng 10,0 ml *dung dịch chuẩn gốc natri 1000 µg/ml* thành 100 ml bằng *nước trao đổi ion (TT)* để được dung dịch natri có nồng độ 100 µg/ml.

Tiến hành pha dãy chuẩn natri có các nồng độ 2,0 µg/ml; 4,0 µg/ml ; 6,0 µg/ml và 8,0 µg/ml theo bảng sau:

Nồng độ chuẩn natri (µg/ml)	Dung dịch chuẩn natri 100 µg/ml (ml)	Dung dịch kali clorid 4% (ml)	Nước trao đổi ion (TT) vừa đủ (ml)
0 (Trắng)	0	10	100
2,0	2,0	10	100
4,0	4,0	10	100
6,0	6,0	10	100
8,0	8,0	10	100

Chuẩn bị dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 10 g chế phẩm vào bình định mức 500 ml, thêm 300 ml *nước trao đổi ion (TT)*, lắc để hòa tan, thêm *nước trao đổi ion (TT)* đến định mức, lắc đều (dung dịch A). Pha loãng dung dịch A từng bước bằng *nước trao đổi ion (TT)* để thu được dung dịch thử natri có nồng độ khoảng 4 µg/ml, thêm dung dịch kali clorid 4 % vào dung dịch cuối với tỷ lệ 1/10.

Tiến hành: Sử dụng máy quang phổ hấp thụ nguyên tử có trang bị đèn cathod rỗng natri, đầu đốt sử dụng ngọn lửa acetylen - không khí nén. Tiến hành đo độ hấp thụ nguyên tử của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử tại vạch phổ cực đại của natri 589,0 nm. Từ độ hấp thụ của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử, lập đường chuẩn thực nghiệm biểu diễn sự phụ thuộc của độ hấp thụ vào nồng độ natri và tính toán nồng độ natri trong dung dịch thử dựa vào đường chuẩn.

Định lượng kali: Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch natri clorid 4 %: Hòa tan 4 g *natri clorid (TT)* trong *nước trao đổi ion (TT)* thành 100 ml.

Dung dịch chuẩn gốc kali 1000 µg/ml.

Chuẩn bị dãy chuẩn kali:

Pha loãng 10,0 ml *dung dịch chuẩn gốc kali 1000 µg/ml* thành 100 ml *bằng nước trao đổi ion (TT)* để được dung dịch kali có nồng độ 100 µg/ml.

Tiến hành pha dãy chuẩn kali có các nồng độ 1,0 µg/ml; 2,0 µg/ml; 3,0 µg/ml và 4,0 µg/ml theo bảng sau:

Nồng độ chuẩn kali (µg/ml)	Dung dịch chuẩn kali 100 µg/ml (ml)	Dung dịch natri clorid 4% (ml)	Nước cất vừa đủ (ml)
0 (Trắng)	0	10	100
1,0	1,0	10	100
2,0	2,0	10	100
3,0	3,0	10	100
4,0	4,0	10	100

Chuẩn bị dung dịch thử: Pha loãng dung dịch A trong phần định lượng natri từng bước bằng *nước trao đổi ion (TT)* để thu được dung dịch thử kali có nồng độ khoảng 2 µg/ml, thêm dung dịch natri clorid 4 % vào dung dịch cuối với tỷ lệ 1/10.

Tiến hành: Sử dụng máy quang phổ hấp thụ nguyên tử có trang bị đèn cathod rỗng kali, đầu đốt sử dụng ngọn lửa acetylen - không khí nén. Tiến hành đo độ hấp thụ nguyên tử của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử tại vạch phổ cực đại của kali 776,5 nm. Từ độ hấp thụ của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử lập đường chuẩn thực nghiệm biểu diễn sự phụ thuộc của độ hấp thụ vào nồng độ kali và tính toán nồng độ kali trong dung dịch thử dựa vào đường chuẩn.

Bảo quản

Chế phẩm đóng gói trong bao kín tránh ẩm, tốt nhất là trong bao giấy nhôm. Nên đóng gói thành liều đơn hoặc liều dùng trong một ngày.

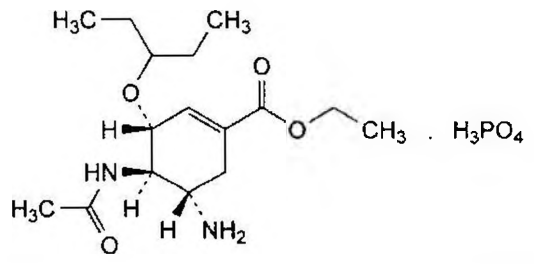
Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

Bù nước và điện giải.

OSELTAMIVIR PHOSPHAT

Oseltamiviri phosphas



$C_{16}H_{28}N_2O_4.H_3PO_4$ P.t.l: 410,4

Oseltamivir phosphat là ethyl (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)-cyclohex-1-en-1-carboxylat phosphat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{28}N_2O_4.H_3PO_4$ tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng, đa hình. Dễ tan trong nước và methanol, thực tế không tan trong methylen clorid.

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 oseltamivir phosphat (không có tạp chất B) chuẩn.

Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm khác với mẫu chuẩn thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và oseltamivir phosphat (không có tạp chất B) chuẩn trong *methanol (TT)*, bốc hơi tới cắn rồi tiến hành ghi lại phổ mới của cắn.

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

C. Hòa tan 200 mg chế phẩm trong 10 ml *nước*. Dung dịch phải cho phản ứng (B) của phosphat (Phụ lục 8.1).

Góc quay cực riêng

Từ -30,7° đến -32,6°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi, đo ở 25 °C.

Tạp chất B

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) kết nối với detector phổ khối (Phụ lục 4.5).

Pha động: Dung dịch amoni acetat 0,154 % trong nước dùng cho sắc ký - acetonitril (TT_1) - nước dùng cho sắc ký (10 : 30 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm *trong nước dùng cho sắc ký (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,5 mg tạp chất B chuẩn của oseltamivir trong 5,0 ml *ethanol khan (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *nước dùng cho sắc ký (TT)*. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước dùng cho sắc ký (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50,0 mg oseltamivir phosphat (không có tạp chất B) chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (5 cm × 3,0 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm). Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector phổ khối: Đặt các thông số để đạt được yêu cầu của độ thích hợp hệ thống. Ví dụ:

Ion hóa: ESI dương;
Phát hiện m/z: 356,2;
Thời gian lưu trú: 580 ms;
Gain EMV: 1;
Điện thế phân mảnh ion: 120 V;
Nhiệt độ khí: 350 °C;
Tốc độ dòng khí làm khô: 13 L/min;
Áp suất đầu phun: 345 kPa;
Điện thế mao quản (Vcap): 3 kV.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Tỉ lệ chia dòng sau cột: Dùng tỉ lệ chia dòng thích hợp với detector khối phổ (ví dụ 1 : 3).
Thời gian chạy: 3 min.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic oseltamivir phosphat thu được trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2) từ 6 lần tiêm lại không được lớn hơn 15 %.
Giới hạn:
Diện tích pic tạp chất B trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (100 phần triệu).
Ghi chú:
Tạp chất B: Ethyl (1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-amino-2-azido-3(1-ethylpropoxy) cyclohexan carboxylat.

Tạp chất H
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Thuốc thử tạo dẫn xuất silyl: Trộn đều 1,0 ml *cloro trimethylsilan (TT)*, 2,0 ml *hexamethyldisilazan (TT)* và 10,0 ml *pyridin khan (TT)*.
Dung dịch thử: Cân chính xác 15,0 mg chế phẩm vào lọ 2 ml và thêm 1,0 ml *thuốc thử tạo dẫn xuất silyl*. Đóng nút lọ, lắc đều và đun nóng ở 60 °C trong 20 min. Ly tâm và loại bỏ tủa.
Dung dịch đối chiếu: Cân chính xác 15,0 mg tạp chất H chuẩn của oseltamivir vào lọ 2 ml và thêm 1,0 ml *pyridin khan (TT)*. Đóng nút lọ và lắc đều, thu được dung dịch A. Lưu ý, tạp chất H dễ hút ẩm. Cân chính xác 15,0 mg chế phẩm vào lọ 2 ml khác và thêm 1,0 ml *thuốc thử tạo dẫn xuất silyl*. Đóng nút lọ, lắc đều và đun nóng ở 60 °C trong 20 min. Ly tâm và loại bỏ tủa thu được dung dịch B. Lấy 10,0 µl dung dịch A và 10,0 µl dung dịch B vào bình định mức 10 ml, thêm *pyridin khan (TT)* đến vạch.
Điều kiện sắc ký:
Cột mao quản kích thước (30 m × 0,32 mm) làm bằng silica nung chảy được phủ pha tĩnh *poly(dimethyl)siloxan dùng cho sắc ký khí (TT)* (lớp phim dày 0,25 µm).
Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí*.
Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.
Tỷ lệ chia dòng: 1 : 50.
Detector ion hóa ngọn lửa.
Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 2	180
	2 - 11	180 → 250
	11 - 21	250
Buồng tiêm		260
Detector		260

Thể tích tiêm: 1 µl.
Cách tiến hành:
Thời gian lưu tương đối so với oseltamivir phosphat (thời gian lưu khoảng 10 min): tạp chất H khoảng 0,5.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất H trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 5 %.
Giới hạn:
Diện tích pic tạp chất H thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,15 %).
Ghi chú:
Tạp chất H: Tributylphosphan oxyd.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch A: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 980 ml *nước dùng cho sắc ký (TT)*, điều chỉnh đến pH 6,0 bằng *dung dịch kali hydroxyd 1 M (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước dùng cho sắc ký (TT)*.
Pha động: Acetonitril (TT_1) - methanol (TT_2) - dung dịch A (135 : 245 : 620).
Hỗn hợp dung môi: Acetonitril (TT_1) - methanol (TT_2) - nước dùng cho sắc ký (135 : 245 : 620).
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi 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 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 (2): Hòa tan 5 mg tạp chất A chuẩn của oseltamivir và 5 mg tạp chất C chuẩn của oseltamivir trong hỗn hợp dung môi 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 hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50,0 mg oseltamivir phosphat (không có tạp chất B) chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Nhiệt độ cột 50 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 207 nm.
Thể tích tiêm: 15 µl.
Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của oseltamivir phosphat.
Thời gian lưu tương đối so với oseltamivir phosphat (thời gian lưu khoảng 17 min): tạp chất A khoảng 0,16; tạp chất C khoảng 0,17.
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 tạp chất C ít nhất là 1,5.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ dung dịch thử:
Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính thu được 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 7 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,7 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid (3*R*,4*R*,5*S*)-5-acetamido-4-amino-3-(1-ethylpropoxy) cyclohex-1-en-1-carboxylic.
Tạp chất C: Acid (3*R*,4*R*,5*S*)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy) cyclohex-1-en-1-carboxylic.

Nước
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,500 g chế phẩm.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Điều kiện sắc ký được mô tả ở phần Tạp chất liên quan.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3).
Tính hàm lượng phần trăm của oseltamivir phosphat, $C_{16}H_{28}N_2O_4.H_3PO_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích oseltamivir phosphat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của $C_{16}H_{28}N_2O_4.H_3PO_4$ trong oseltamivir phosphat (không có tạp chất B) chuẩn.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Điều trị cúm.

Chế phẩm
Nang.

NANG OSELTAMIVIR
Capsulea Oseltamiviri

Là nang cứng chứa oseltamivir phosphat.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" mục (1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng oseltamivir, $C_{16}H_{28}N_2O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Methanol - ethyl acetat - toluen - amoniac (8 : 6 : 4 : 2).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 15 mg oseltamivir với 10 ml *methanol (TT)*, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan khoảng 20 mg oseltamivir phosphat chuẩn trong 10 ml *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm 10 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Soi bản mỏng dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử phải có cùng vị trí, hình dạng và kích thước với vết 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 oseltamivir 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 *acid hydrocloric 0,1 M (TT)*
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 20 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 240 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng oseltamivir $C_{16}H_{28}N_2O_4$, hòa tan từ mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch oseltamivir phosphat chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) hàm lượng oseltamivir, $C_{16}H_{28}N_2O_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 20 min.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Định lượng.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chuẩn ở phần Định lượng.
Dung dịch thử: Dung dịch thử ở phần Định lượng.
Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, nếu xuất hiện các pic tạp chất thì tỷ lệ phần trăm của mỗi tạp chất được tính theo công thức sau:

$$\frac{A_i \times m_C \ 2 \times a \times M \times 312{,}4}{A_C \times m_t \times L \times 410{,}4} \times \frac{1}{F} \times 100$$

Trong đó:
A_C: Diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu;
A_i: Diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử;
m_C: Lượng cân oseltamivir phosphat chuẩn ở phần Định lượng (mg);
m_t: Lượng cân của mẫu thử ở phần Định lượng (mg);
a: Hàm lượng của oseltamivir phosphat chuẩn (%);
M: Khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang (mg);
L: Lượng oseltamivir ghi trên nhãn (mg).
312,4; 410,4: Phân tử lượng của oseltamivir và oseltamivir phosphat.
F: Hệ số đáp ứng tương đối (trong Bảng 1).

Bảng 1: Thời gian lưu, hệ số đáp ứng tương đối và giới hạn của các tạp chất

	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối *F*	Giới hạn tối đa cho phép (%)
Tạp chất A[a]	0,18	1,4	2,0
Tạp chất B[b]	0,49	2,7	0,3
Oseltamivir	1,00	1,0	-
Tạp chất C[c]	1,45	0,9	0,5
Tạp đơn chưa xác định		1,0	0,2
Tổng tạp đơn chưa xác định		1,0	0,5
Tổng tạp chất		1,0	3,0

[a]:(3*R*,4*R*,5*S*)-4-Acetylamino-5-amino-3-(1-ethylpropoxy0-1-cyclohexen-1-carboxylic acid.
[b]: 4-Acetylamino-3-hydroxybenzoic acid ethyl ester.
[c]:((3*R*,4*R*,5*S*)-4-Amino-5-acetylamino-3-(1-ethylpropoxy)-1cyclohexen-1-carboxylic acid ethyl ester.

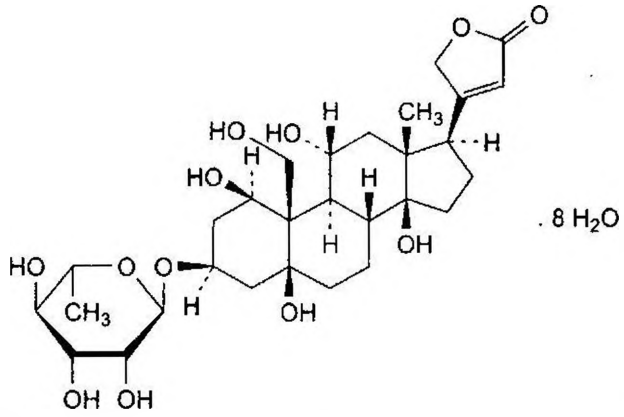
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm phosphat pH 6,0: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 980 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 6,0 bằng *dung dịch kali hydroxyd 1 M (TT)*. Thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.
Pha động: *Acetonitril - methanol - dung dịch đệm phosphat pH 6,0* (135 : 245 : 620).
Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - methanol - acid phosphoric 0,01 N (135 : 245 : 620).
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng oseltamivir phosphat chuẩn tương ứng với 50 mg oseltamivir, hòa tan bằng hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg oseltamivir vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 40 ml hỗn hợp dung môi và lắc siêu âm 20 min. Để nguội và thêm hỗn hợp dung môi vừa đủ đến vạch, lắc đều, ly tâm ở tốc độ 3000 r/min trong 5 min lấy dịch trong.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 207 nm.
Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.
Nhiệt độ cột: 50 °C.
Thể tích tiêm: 15 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 oseltamivir không được lớn hơn 2,0 %. Hệ số đối xứng không lớn hơn 2,0.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng oseltamivir, $C_{16}H_{28}N_2O_4$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng oseltamivir $C_{16}H_{28}N_2O_6$ có trong oseltamivir phosphat chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng virus cúm A.

Hàm lượng thường dùng
45 mg, 75 mg và 150 mg.

OUABAIN
Ouabainum



$C_{29}H_{44}O_{12}.8H_2O$ P.t.l: 729,0

Ouabain là 3β-[(6-deoxy-α-L-mannopyranosyl) oxy]-1β, 5, 11α, 14, 19-pentahydroxy- 5β, 14β-card-20(22)-enolid ngậm 8 phân tử nước, phải chứa từ 96,0 % đến 104,0 % $C_{29}H_{44}O_{12}$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng hay tinh thể không màu.
Hơi tan trong nước và ethanol, thực tế không tan trong ethyl acetat.

Định tính
A. Trong mục Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1).
B. Hòa tan 2 mg đến 3 mg chế phẩm trong 2 ml *acid sulfuric (TT)*, màu hồng xuất hiện và nhanh chóng chuyển sang màu đỏ. Dung dịch cho huỳnh quang màu xanh lục dưới ánh sáng tử ngoại.
C. Hòa tan khoảng 1 mg chế phẩm trong 1 ml *dung dịch dinitrobenzen 1 % trong ethanol 96 %*, thêm 0,2 ml dung *dịch natri hydroxyd loãng (TT)*, màu xanh lam đậm xuất hiện.

D. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid sulfuric 15 %* và đun sôi vài phút. Dung dịch có màu vàng và vẩn đục. Lọc, thêm vào dịch lọc 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 12 %* và 3 ml *thuốc thử Fehling (TT)*. Đun nóng có tủa đỏ tạo thành.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong 15 ml *nước*, đun nóng trên cách thủy. Để nguội và pha loãng thành 20,0 ml với *nước*.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng
Từ -30° đến -33°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Xác định trên dung dịch S.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Nước - methanol - dimethyl sulfoxid - cloroform (4 : 15 : 15 : 70).
Dung môi hòa tan: Nước - cloroform - methanol (32 : 100 : 100).
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 20 mg chế phẩm khan trong 1,0 ml dung môi hòa tan.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan một lượng ouabain chuẩn tương ứng với 20 mg ouabain khan trong 1,0 ml dung môi hòa tan.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan một lượng ouabain chuẩn tương ứng với 10 mg ouabain khan trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 25,0 ml bằng cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 2,5 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10 ml bằng dung môi hòa tan.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai đến khi dung môi đi được 13 cm. Sấy ngay bản mỏng ở 140 °C trong 30 min trong tủ sấy có quạt. Để nguội, phun *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)* và sấy ở 140 °C trong 15 min. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %). Phép thử chỉ có giá trị khi vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) và từ dung dịch thử đã di chuyển được một đoạn đủ để các vết phụ tách rõ rệt và nhìn thấy rõ vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Alcaloid và strophanthin-K
Thêm 0,5 ml *dung dịch acid tanic 10 %* vào 5,0 ml dung dịch S, không có tủa tạo thành.

Nước
Từ 18,0 % đến 22,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,100 g chế phẩm.

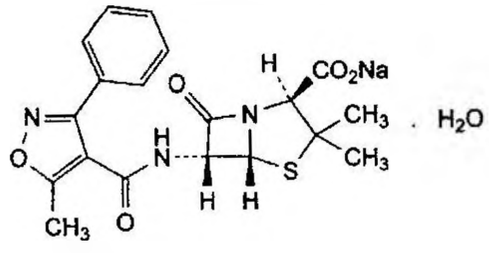
Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*, pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*. Chuẩn bị mẫu chuẩn giống như mẫu thử với 40,0 mg ouabain chuẩn. Thêm 3,0 ml *dung dịch natri picrat kiềm (TT)* vào 5,0 ml dung dịch thử và 5,0 ml dung dịch chuẩn. Để yên 30 min tránh ánh sáng và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại 495 nm. Dùng hỗn hợp 5,0 ml *ethanol 96 % (TT)* và 3,0 ml *dung dịch natri picrat kiềm (TT)* chuẩn bị đồng thời làm mẫu trắng.
Tính hàm lượng của $C_{29}H_{44}O_{12}$ từ các độ hấp thụ đo được và hàm lượng của ouabain chuẩn.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc trị suy tim.

OXACILIN NATRI MONOHYDRAT
Oxacillininum natricum monohydricum



$C_{19}H_{18}N_3NaO_5S.H_2O$ P.t.l: 441,4

Oxacilin natri monohydrat là natri (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-6-[[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)carbonyl] amino]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat natri monohydrat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{18}N_3NaO_5S$, tính theo chế phẩm khan.
Chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất
Bột màu trắng hay gần như trắng.
Dễ tan trong nước, tan trong methanol, thực tế không tan trong methylen clorid.

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 oxacilin natri monohydrat chuẩn.
B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) đo ở bước sóng 430 nm không được lớn hơn 0,10.

pH

Từ 4,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Hoà tan 0,30 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng

Từ +196° đến +212°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hoà tan 0,250 g chế phẩm trong *nước* 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 25 thể tích *acetonitril (TT)* với 75 thể tích dung dịch *kali dihydrophosphat 0,27 %* được chỉnh đến pH 5,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT).*

Dung dịch thử: Hoà tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với pha động.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hoà tan 5 mg cloxacilin natri chuẩn (tạp chất E) và 5 mg oxacilin natri monohydrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Để tạo tạp chất B và tạp chất D, hòa tan 25 mg chế phẩm trong 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,05 M (TT)*, để yên trong 3 min và pha loãng thành 100 ml với pha động. Tiêm ngay dung dịch thu được vào hệ thống sắc ký.

Dung dịch đối chiếu (4): Hoà tan 5 mg oxacilin chuẩn dùng để định tính pic (gồm tạp chất E, F, G, I và J) trong 5 ml pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Thời gian chạy sắc ký bằng 7 lần thời gian lưu của pic oxacilin.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với mẫu trắng, dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu.

Xác định các pic tạp chất: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), 2 pic được rửa giải ra trước pic chính lần lượt là pic của tạp chất B và tạp chất D.

So sánh sắc ký đồ cung cấp kèm theo oxacilin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4) để xác định các pic tạp chất E, F, G, I và J.

Thời gian lưu tương đối của các pic tạp chất so với pic oxacilin (thời gian lưu khoảng 5 min) là: Tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất B (isomer 1) khoảng 0,4; tạp chất B (isomer 2) khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 0,65; tạp chất D (2 isomer) khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 1,5; tạp chất F khoảng 1,9; tạp chất G khoảng 2,1; tạp chất H khoảng 3,5; tạp chất I khoảng 3,8; tạp chất J khoảng 5,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic oxacilin và pic tạp chất E không nhỏ hơn 2,5.

Sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4) phải tương ứng với sắc ký đồ cung cấp kèm theo oxacilin chuẩn dùng để định tính pic.

Yêu cầu: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tổng diện tích của 2 pic tương ứng với 2 pic isomer của tạp chất B không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (1,5 %).

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

Tổng diện tích của 2 pic tương ứng với 2 pic isomer của tạp chất D, diện tích của mỗi pic tạp chất F, G, I, J không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Diện tích của mỗi pic tạp chất khác không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (3,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 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: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (acid 6-aminopenicilanic).

Tạp chất B: Acid (4*S*)-2-[carboxy[[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]methyl]-5,5-dimethylthiazolidin-4-carboxylic (acid penicilloic của oxacilin).

Tạp chất C: Acid 5-methyl-3-phenylisoxazol-4-carboxylic.

Tạp chất D: Acid (2*RS*,4*S*)-5,5-dimethyl-2-[[[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]methyl] thiazolidin-4-carboxylic (acid peniloic của oxacilin).

Tạp chất E: Cloxacilin.

Tạp chất F: Acid (2*R*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-6-[[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-thiocarboxylic (thiooxacilin).

Tạp chất G: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[3-(clorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (cloxacilin isomer).

Tạp chất H: Acid (3*S*,7*R*,7a*R*)-2,2-dimethyl-5-(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)-2,3,7,7a-tetrahydro imidazo[5,1-b]thiazol-3,7-dicarboxylic (acid penilic của oxacilin).

Tạp chất I: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-6-[[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (6APA oxacilin amid).

Tạp chất J: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-[(2*R*,4*S*)-4-carboxy-5,5-dimethylthiazolidin-2-yl][[(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl) carbonyl]amino]acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (ozolamid của 6-APA dimer).

Ethyl acetat và butyl acetat

Phương pháp sắc ký khí head-space (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hoà tan 0,200 g chế phẩm trong 6,0 ml *nước*.

Dung dịch đối chiếu: Hoà tan 83 mg *ethyl acetat (TT)* và 83 mg *butyl acetat (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi. Sử dụng 6,0 ml dung dịch này. Đóng ngay các lọ đựng mẫu tiêm bằng nút cao su có bao lớp polytetrafluoroethylen và giữ bởi một vòng chụp ngoài bằng nhôm. Lắc đều để thu được dung dịch đồng nhất.

Điều kiện sắc ký:

Cột mao quản bằng silica nung chảy (50 m × 0,32 mm), được phủ lớp phim *poly(dimethyl)siloxan* dày 5 µm.

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí (TT)*.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Các điều kiện tiêm pha hơi tĩnh:

Nhiệt độ cân bằng: 80 °C.

Thời gian cân bằng: 60 min.

Nhiệt độ dòng chảy: 140 °C.

Thời gian điều áp: 30 s.

Chương trình nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 6	70
	6 - 16	70 → 220
	16 - 18	220
Buồng tiêm		140
Detector		250

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thời gian lưu của ethyl acetat khoảng 10 min, của butyl acetat khoảng 15,5 min.

Giới hạn:

Ethyl acetat không được quá 1,0 %.

Butyl acetat không được quá 1,0 %.

N,N-Dimethylanilin

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Acid 2-ethylhexanoic

Không được quá 0,8 % (Phụ lục 10.17).

Nước

Từ 3,5 % đến 5,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,20 EU/mg (Phụ lục 13.2).

Nếu chế phẩm được dùng để sản xuất các dạng thuốc tiêm và không có phương pháp hữu hiệu loại bỏ nội độc tố 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 như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Hoà tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

Dung dịch chuẩn: Hoà tan 50,0 mg oxacilin natri monohydrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng oxacilin natri, $C_{19}H_{18}N_3NaO_5S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của $C_{19}H_{18}N_3NaO_5S$ trong oxacilin natri monohydrat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Nếu chế phẩm vô khuẩn phải bảo quản trong đồ đựng kín, vô khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Chế phẩm

Nang, bột pha tiêm.

OXYGEN

Oxygenium

O_2 P.t.l: 32,00

Oxygen phải chứa ít nhất 99,5 % O_2 (tt/tt).

Tính chất

Khí không màu, không mùi.

1 ml oxygen hòa tan trong khoảng 32 ml nước và trong khoảng 7 ml ethanol ở 20 °C, tại áp suất 101,3 kPa.

Định tính

A. Cho một mảnh gỗ cháy còn than hồng tiếp xúc với chế phẩm, sẽ bốc cháy thành ngọn lửa sáng.

B. Lắc chế phẩm với *dung dịch kiềm pyrogalol (TT)*, chế phẩm sẽ bị hấp thụ và dung dịch chuyển thành màu nâu sẫm.

Khí oxygen được sản xuất bằng quy trình phân đoạn khí hóa lỏng thì không phải thử hai chỉ tiêu carbon monoxyd và carbon dioxyd.

Carbon monoxyd

Không được quá 5 phần triệu (tt/tt).

Tiến hành theo Phụ lục 9.5: "Thử giới hạn carbon monoxyd trong khí y tế". Dùng 7,5 L chế phẩm để thử, tốc độ dòng 4 L/h và 7,5 L *argon* để làm mẫu trắng. Chênh lệch thể tích *dung dịch natri thiosulfat 0,002 M (CĐ)* giữa 2 lần chuẩn độ không được quá 0,4 ml.

Ống nghiệm dùng cho các phép thử: Carbon monoxyd, Carbon dioxyd, Các chất oxy hóa phải đáp ứng yêu cầu trong Phụ lục 9.1 và đường kính trong của ống nghiệm thích hợp, sao cho chiều cao của 50 ml chất lỏng đem thử phải từ 12 cm đến 14cm.

Carbon dioxyd

Không được quá 0,03 % (tt/tt).

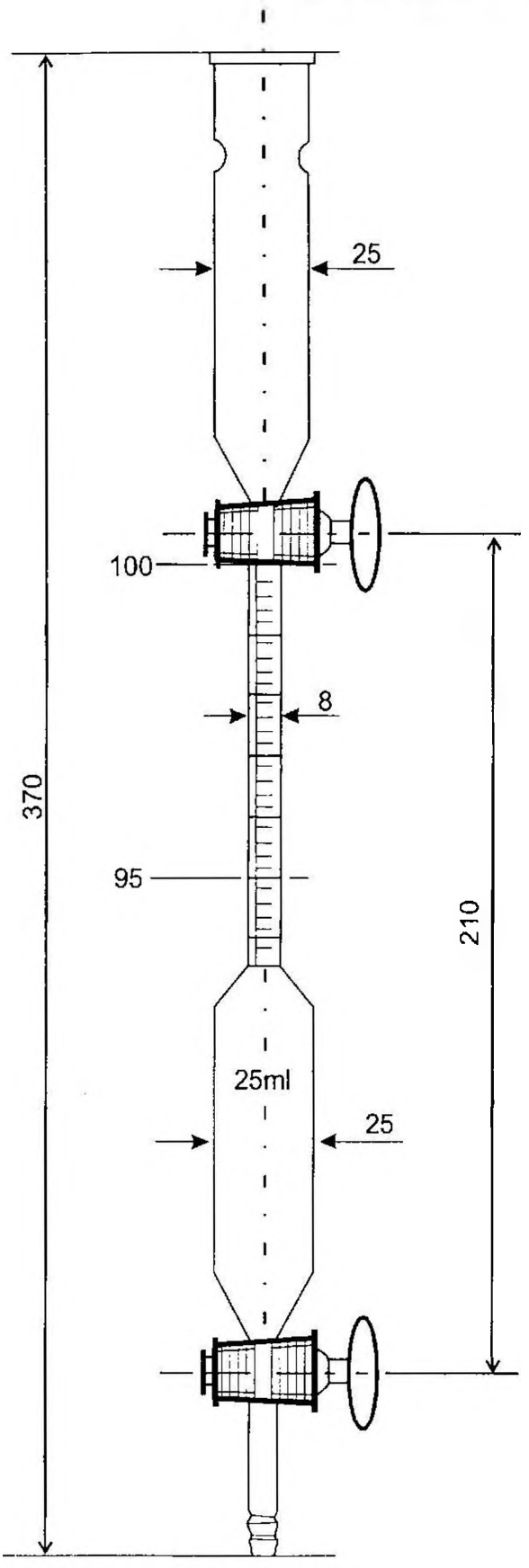
Sục 1,0 L chế phẩm qua 50 ml *dung dịch bari hydroxyd 0,15 M (TT)* trong.
Nếu dung dịch bị đục, thì độ đục không được quá độ đục của dung dịch đối chiếu gồm 1,0 ml *dung dịch natri hydrocarbonat 0,11 %* trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và 50 ml *dung dịch bari hydroxyd 0,25 M (TT).*

Giới hạn acid - kiềm
Dung dịch thử: Cho 2,0 L chế phẩm chạy qua hỗn hợp gồm 0,1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* và 50 ml *nước không có carbon dioxyd (TT).*
Dung dịch đối chiếu (1): 50 ml *nước không có carbon dioxyd (TT).*
Dung dịch đối chiếu (2): Hỗn hợp 50 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và 0,2 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ).*
Thêm vào mỗi dung dịch trên 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl 0,02 % trong ethanol 70 %.* Cường độ màu của dung dịch thử phải đậm hơn dung dịch đối chiếu (1) và nhạt hơn dung dịch đối chiếu (2).

Các chất oxy hóa
Cho vào mỗi bình trụ 50 ml *dung dịch hồ tinh bột có kali iodid (TT)* vừa mới pha và 0,2 ml *acid acetic băng (TT).* Để hai bình trong chỗ tối. Cho 5,0 L chế phẩm sục qua một trong hai bình. So sánh màu của dung dịch trong hai bình. Dung dịch trong cả hai bình phải không màu.

Nước
Hàm lượng nước không được quá 60 mg/l.
Thiết bị bao gồm một trong một ẩm kế điện như mô tả dưới đây, một ống đo độ ẩm thích hợp, hoặc một ẩm kế.
Các tế bào đo bao gồm một màng anhydrid phosphoric mỏng đặt giữa hai dây bạch kim được cuộn lại sao cho có hoạt tính như các điện cực. Anhydrid phosphoric hấp thụ hơi nước trong khí thử sẽ tạo thành acid phosphoric, acid này là một chất dẫn điện.
Trước khi đưa khí thử vào thiết bị, để khí ổn định ở nhiệt độ phòng và đảm bảo nhiệt độ không đổi trong máy. Tạo một điện thế liên tục giữa các điện cực để điện phân nước và tái tạo anhydrid phosphoric.
Đo điện lượng, điện lượng đo được tỷ lệ với lượng nước trong khí thử. (Đây là một hệ thống đo tuân theo định luật Faraday.)
Giới hạn:

Định lượng
Dùng một buret khí dung tích 25 ml (như Hình 1) gồm một thân chính, phía trên là một ống khắc độ 0,2 % giữa 95 đến 100. Buret có gắn khóa ở hai đầu. Khóa dưới gắn với vòi ống có ngấn dùng để đưa khí vào buret. Khóa trên được gắn với một phễu hình trụ dùng để chứa dung dịch hấp thụ dùng trong định lượng.



Hình 1: Buret khí

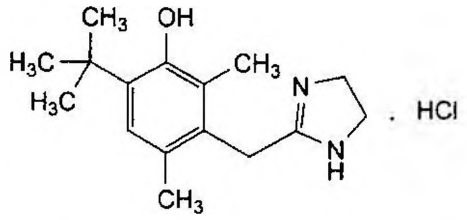
Rửa buret với nước và sấy khô. Mở cả hai khóa. Nối vòi ống với bình chứa chế phẩm, điều chỉnh lưu lượng khí vào buret với tốc độ 1 L/min. Cho khí chạy qua buret 1 min. Đóng khóa trên của buret, rồi đóng tiếp khóa dưới. Nhấc buret ra khỏi bình chứa chế phẩm. Vặn khóa trên 1/2 vòng để loại áp suất thừa (nếu có) trong buret. Để buret thẳng đứng. Đổ vào phễu hình trụ một dung dịch mới pha gồm 21 ml *dung dịch kali hydroxyd 56 %* và 130 ml *dung dịch natri dithionit 20 %*. Mở từ từ khóa trên. Dung dịch sẽ hấp thụ oxygen và chảy vào buret. Để yên 10 min, không lắc. Đọc mức chất lỏng trong phần chia vạch của buret. Số đọc được là hàm lượng (%) O_2 trong chế phẩm (tt/tt).

Bảo quản

Oxygen được giữ dưới dạng khí nén hoặc dạng hóa lỏng trong bình chứa phù hợp, đáp ứng các qui chế về an toàn hiện hành. Các bình oxygen phải được bảo quản ở chỗ mát. Các van và vòi khóa không được bôi dầu mỡ.

OXYMETAZOLIN HYDROCLORID

Oxymetazolini hydrocloridum



$C_{16}H_{24}N_2O.HCl$ P.t.l: 296,8

Oxymetazolin hydroclorid là 3-[(4,5-dihydro-1*H*-imidazol -2-yl)methyl]-6-(1,1-dimethylethyl)-2,4-dimethylphenol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{16}H_{24}N_2O$. HCl tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước và 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 oxymetazolin hydroclorid chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Diethylamin - cyclohexan - ethanol khan (6 : 15 : 79).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong hỗn hợp *ethyl acetat - methanol* (1 : 1) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg oxymetazolin hydroclorid chuẩn trong hỗn hợp *ethyl acetat - methanol* (1 : 1) 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 2/3 chiều dài bản mỏng. Làm khô bản mỏng bằng dòng không khí nóng trong 5 min. Để nguội, rồi phun lên bản mỏng *dung dịch kali ferricyanid 0,5 % (TT)* trong *dung dịch sắt (III) clorid 1,3 % (TT)* . Quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính trên sắc đồ của dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước giống với vết chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Hòa tan khoảng 2 mg chế phẩm trong 1 ml *nước*. Thêm 0,2 ml *dung dịch natri nitroprusiat 5 % (TT)* và 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*. Để yên 10 min. Thêm 2 ml *dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT)*. Màu tím xuất hiện.

D. 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* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.1) và màu không đậm hơn màu mẫu VN_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* và 0,2 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*. Dung dịch có màu đỏ. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* dùng để làm chuyển màu dung dịch sang vàng không quá 0,4 ml.

Tạp chất liên quan

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

Pha động A: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,136 % (TT) được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha động B: Acetonitril (TT_1).

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

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của oxymetazolin và 5,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 20,0 ml bằng *nước*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 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 theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 5	70	30
5 - 20	70 → 15	30 → 85
20 - 35	15	85

Thời gian lưu tương đối so với oxymetazolin (thời gian lưu khoảng 5,0 min): Tạp chất A khoảng 0,9.
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 và pic của oxymetazolin ít nhất là 4,0.
Giới hạn:
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,15 %).
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 (1) (0,10 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: *N*-(2-aminoethyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)-3-hydroxy-2,6-dimethylphenyl]acetamid.
Tạp chất B: 2-[4-(1,1-dimethylethyl)-2,6-dimethylbenzyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazol (xylometazolin).
Tạp chất C: 2-[4-(1,1-dimethylethyl)-3-hydroxy-2,6-dimethylphenyl] acetamid.
Tạp chất D: Acid [4-(1,1-dimethylethyl)-3-hydroxy-2,6-dimethylphenyl] acetic.
Tạp chất E: [4-(1,1-dimethylethyl)-3-hydroxy-2,6-dimethylphenyl] acetonitril.

Nước
Không được quá 0,3 % (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 0,200 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 20 ml *acid acetic khan (TT)* và 20 ml *anhydrid acetic (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 29,68 mg $C_{16}H_{25}ClN_2O$.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Đồng vận alpha-adrenoceptor, chất gây co mạch.

THUỐC NHỎ MŨI OXYMETAZOLIN
Nasalia Oxymetazolini

Thuốc nhỏ mũi oxymetazolin là dung dịch của oxymetazolin hydroclorid trong nước, có thể có thêm tá dược thích hợp. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ mũi và thuốc xịt mũi dạng lỏng" (Phụ lục 1.15) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng oxymetazolin hydroclorid, $C_{16}H_{24}N_2O.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

pH
Từ 4,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Định tính
A. Lấy chính xác một thể tích dung dịch chế phẩm chứa khoảng 2,5 mg oxymetazolin hydroclorid, cho vào bình gạn dung tích 60 ml, thêm *nước* cho đủ khoảng 10 ml. Thêm 2 ml *dung dịch natri carbonat 10 % (TT)*. Chiết với 10 ml *cloroform (TT)*, chuyển dịch chiết cloroform sang một bình gạn khác. Chiết với 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Để yên và gạn bỏ lớp cloroform. Lấy 8 ml lớp nước acid hóa cho vào một ống nghiệm, trung tính bằng vài giọt *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Thêm dư một giọt *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Lắc kỹ. Sau đó, thêm vài giọt *dung dịch natri nitroprusiat 5 % (TT)* và 2 giọt *dung dịch natri hydroxyd 15 % (TT)* để yên trong 10 min. Thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* cho tới pH khoảng 8 đến 9. Để yên 10 min sẽ xuất hiện màu tím.
B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic oxymetazolin hydroclorid trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

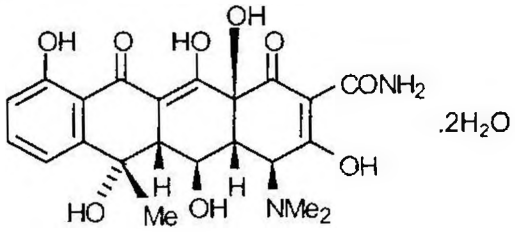
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp methanol - dung dịch đệm amoni nitrat pH 9,5 (9 : 1).
Dung dịch thử: Lấy 2,0 ml dung dịch chế phẩm pha loãng với *methanol (TT)* vừa đủ 20,0 ml. Lọc.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng oxymetazolin hydroclorid chuẩn hòa tan trong *nước* để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ oxymetazolin hydroclorid trong chế phẩm. Lấy 2,0 ml dung dịch thu được pha loãng với *methanol (TT)* vừa đủ 20,0 ml. Lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (250 × 4 mm) được nhồi pha tĩnh A (5 µm).
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng oxymetazolin hydroclorid,

$C_{16}H_{24}N_2O.HCl$, trong chế phẩm dựa vào các diện tích của pic oxymetazolin hydroclorid thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và từ hàm lượng của oxymetazolin hydroclorid trong oxymetazolin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Nơi mát, tránh ánh sáng.

Hàm lượng thường dùng
0,025 % và 0,05 %.

OXYTETRACYCLIN DIHYDRAT
Oxytetracyclinum dihydratum



$C_{22}H_{24}N_2O_9\,2H_2O$ P.t.l: 496,4

Oxytetracyclin dihydrat là (4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6S,12a*S*)-4-(dimethylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-tetracen-2-carboxamid dihydrat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{22}H_{24}N_2O_9$, tính theo chế phẩm đã làm khô.
Chế phẩm thu được từ quá trình nuôi cấy một số chủng *Streptomyces rimosus* hoặc từ các phương pháp khác.

Tính chất
Bột kết tinh vàng. Rất khó tan trong nước, tan trong các dung dịch acid và kiềm loãng.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel F_{254}.
Dung môi khai triển: Acetonitril - methanol - dung dịch acid oxalic 6,3 % đã được điều chỉnh đến pH 2,0 bằng *amoniac* (20 : 20 : 60).
Dung dịch thử: Hòa tan 5 mg chế phẩm trong *methanol (TT)*, pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg oxytetracyclin chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg oxytetracyclin chuẩn, 5 mg tetracyclin hydroclorid chuẩn và 5 mg minocyclin hydroclorid chuẩn trong *methanol (TT)*, pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Làm khô bản mỏng bằng một luồng không khí, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng 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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải cho ba vết tách rõ ràng.
B. Thêm 5 ml *acid sulfuric (TT)* vào 2 mg chế phẩm, màu đỏ đậm tạo thành. Thêm tiếp 2,5 ml *nước* vào dung dịch thu được, màu chuyển sang màu vàng.
C. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 1 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* và 5 ml *nước*. Lắc và thêm 1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)*. Dung dịch tạo thành không được đục hơn hỗn hợp gồm 1 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)*, 5 ml *dung dịch kali clorid 0,0021 %* và 1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)*.

pH
Từ 4,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2)
Lắc kỹ để phân tán 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, đem đo pH.

Góc quay cực riêng
Từ -203° đến -216°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Độ hấp thụ riêng
Từ 290 đến 310 tại bước sóng 353 nm, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 4.1).
Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong *dung dịch đệm pH 2,0 (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch đệm pH 2,0 (TT)* và đem đo độ hấp thụ tại bước sóng 353 nm.

Tạp chất hấp thụ ánh sáng
Đo độ hấp thụ của dung dịch trong vòng 1 h kể từ khi bắt đầu chuẩn bị dung dịch (Phụ lục 4.1).
Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp *dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol* (1 : 99) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ của dung dịch tại bước sóng 430 nm không được quá 0,25 (tính theo chế phẩm đã làm khô).
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp *dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol* (1 : 99) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ của dung dịch tại bước sóng 490 nm không được quá 0,20 (tính theo chế phẩm đã làm khô).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Cân 60,0 g *2-methyl-2-propanol (TT)* chuyển vào bình định mức dung tích 1000 ml bằng 200 ml *nước*. Thêm 60 ml dung dịch đệm phosphat 0,33 M pH 7,5, 50 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydrosulfat 1,0 %* đã được chỉnh pH đến 7,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd*

loãng (TT). Thêm 10 ml *dung dịch natri edetat 0,04 %* đã được chỉnh pH đến 7,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*, pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*. Lọc và đuổi khí trước khi dùng.

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg oxytetracyclin chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20,0 mg 4-epioxytetracyclin chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 20,0 mg tetracyclin hydroclorid chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Trộn 1,5 ml dung dịch đối chiếu (1); 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và 3,0 ml dung dịch đối chiếu (3) và pha loãng thành 25,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (4): Trộn 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và 4,0 ml dung dịch đối chiếu (3), pha loãng thành 200,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *styren-divinylbenzen copolymer* (8 m).

Nhiệt độ cột: 60 °C.

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: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa 4-epioxytetracyclin (pic đầu tiên) và oxytetracyclin (pic thứ hai) ít nhất là 4,0; độ phân giải giữa oxytetracyclin và tetracyclin (pic thứ ba) ít nhất là 5,0. Điều chỉnh lượng 2-methyl-2-propanol trong pha động nếu cần thiết. Hệ số đối xứng của pic oxytetracyclin không được lớn hơn 1,25.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (4).

Giới hạn: Trên sắc đồ của dung dịch thử:

4-Epioxytetracyclin: Diện tích pic của 4-epioxytetracyclin không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc đồ dung dịch đối chiếu (4) (0,5 %)

Tetracyclin: Diện tích pic của tetracyclin không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc đồ dung dịch đối chiếu (4) (2,0 %).

2-Acetyl-2-decarbamoyloxytetracyclin (được rửa giải trên phần đuôi của pic chính): Diện tích pic của 2-acetyl-2-decarbamoyloxytetracyclin không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic của 4-epioxytetracyclin trên sắc đồ dung dịch đối chiếu (4) (2,0 %).

Bỏ qua các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 0,02 lần diện tích pic của oxytetracylin trên sắc ký đồ dung dịch phân giải (0,1 %).

Kim loại nặng

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 6. Dùng 2,5 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Từ 6,0 % đến 9,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,250 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,5 % (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 với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Tính toán hàm lượng của $C_{22}H_{24}N_2O_9$ dựa vào diện tích pic chính của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Bảo quản

Trong đồ bao gói kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

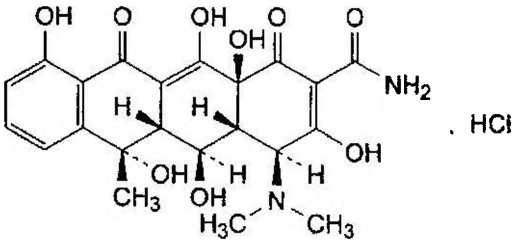
Kháng sinh.

Chế phẩm

Viên nén.

OXYTETRACYCLIN HYDROCLORID

Oxytetracyclinum hydrochloridum



$C_{22}H_{24}N_2O_9.HCl$ P.t.l: 496,9

Oxytetracyclin hydroclorid là (4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*S*,12a*S*)-4-(dimethylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid hydroclorid, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{22}H_{24}N_2O_9.HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Chế phẩm thu được từ quá trình nuôi cấy một số chủng *Streptomyces rimosus* hoặc từ các phương pháp khác.

Tính chất

Bột kết tinh vàng, dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol (96 %). Dung dịch trong nước vẩn đục khi để yên do oxytetracyclin kết tủa.

Định tính

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

Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel F_{254}.

Dung môi khai triển: Acetonitril - methanol - dung dịch acid oxalic 6,3 % đã được điều chỉnh pH đến 2,0 bằng amoniac đặc (20 : 20 : 60).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg *oxytetracyclin hydroclorid chuẩn* trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg *oxytetracyclin hydroclorid chuẩn*, 5 mg *tetracyclin hydroclorid chuẩn* và 5 mg *minocyclin hydroclorid chuẩn* trong *methanol (TT)*, pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 bản mỏng. Làm khô bản mỏng ngoài không khí, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng 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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho ba vết tách ra rõ ràng.

B. Thêm 5 ml *acid sulfuric (TT)* vào 2 mg chế phẩm, màu đỏ đậm tạo thành. Thêm dung dịch thu được vào 2,5 ml *nước*, màu chuyển sang vàng.

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

pH

Từ 2,3 đến 2,9 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*.

Góc quay cực riêng

Từ -188° đến -200°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Độ hấp thụ riêng

Từ 270 đến 290 tại bước sóng 353 nm, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 4.1).

Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong *dung dịch đệm pH 2,0 (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch đệm pH 2,0 (TT)* và đo độ hấp thụ tại 353 nm.

Tạp chất hấp thụ ánh sáng

Đo độ hấp thụ của dung dịch trong vòng 1 h kể từ khi bắt đầu chuẩn bị các dung dịch (Phụ lục 4.1).

Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi gồm *dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol* (1 : 99) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Độ hấp thụ của dung dịch tại bước sóng 430 nm không được quá 0,50 (tính theo chế phẩm khan).

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp *dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol* (1 : 99) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Độ hấp thụ của dung dịch tại bước sóng 490 nm không được quá 0,20 (tính theo chế phẩm khan).

Tạp chất liên quan

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

Pha động A: Cân 30,0 g *2-methyl-2-propanol (TT)* chuyển vào bình định mức dung tích 1000 ml bằng 200 ml *nước*. Thêm 60 ml *dung dịch đệm phosphat 0,33 M pH 7,5 (TT)*, 50 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydrosulfat 1,0 %* đã được chỉnh pH đến 7,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*. Thêm 10 ml *dung dịch natri edetat 0,04 %* đã được chỉnh pH đến 7,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*, pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*. Lọc và đuổi khí trước khi dùng.

Pha động B: Pha tương tự pha động A, nhưng dùng 100,0 g *2-methyl-2-propanol (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg oxytetracyclin chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20,0 mg 4-epioxytetracyclin chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 20,0 mg tetracyclin hydroclorid chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 8,0 mg α-apooxytetracyclin chuẩn trong 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 8,0 mg β-apooxytetracyclin chuẩn trong 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (6): Trộn 1,5 ml dung dịch đối chiếu (1), 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2), 3,0 ml dung dịch đối chiếu (3), 3,0 ml dung dịch đối chiếu (4), 3,0 ml dung dịch đối chiếu (5) và pha loãng thành 25,0 ml bằng dung *dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (7): Trộn 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2), 4,0 ml dung dịch đối chiếu (3), 40,0 ml dung dịch đối chiếu (5) và pha loãng thành 200,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *styren-divinylbenzen copolymer* (8 µm).

Nhiệt độ cột: 60 °C.

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 254 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 - 15	70	30
15 - 30	30	70
30 - 45	70	30

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch đối chiếu (6). Độ phân giải giữa pic tạp chất A (pic đầu tiên) và pic oxytetracyclin (pic thứ hai) phải ít nhất bằng 4,0. Độ phân giải giữa oxytetracyclin và pic tạp chất B (pic thứ ba) phải ít nhất bằng 5,0. Độ phân giải giữa pic tạp chất D (pic thứ tư) và pic tạp chất E (pic thứ 5) phải ít nhất bằng 3,5. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ pha động A và pha động B và/hoặc điều chỉnh chương trình thời gian để đạt được rửa giải một bước. Hệ số đối xứng của pic oxytetracyclin không được lớn hơn 1,25.
Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (7).
Giới hạn:
Tạp chất A: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (7) (0,5 %).
Tạp chất B: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (7) (2,0 %).
Tạp chất C: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tạp chất C rửa giải trên đuôi pic chính và có diện tích không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic tạp chất A thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (7) (2,0 %).
Tổng các tạp chất D, E và F (rửa giải giữa D và E): tổng diện tích các pic tạp chất D, E và F không lớn hơn diện tích của pic tạp chất E thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (7) (2,0 %).
Bỏ qua các pic có diện tích pic nhỏ hơn hoặc bằng 0,02 lần diện tích pic oxytetracyclin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6) (0,1 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 4-epioxytetracyclin(4*R*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*S*,12a*S*)-4-(dimethylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-tetracen-2-carboxamid),
Tạp chất B: Tetracyclin,
Tạp chất C: 2-acetyl-2-decarbamoyloxytetracyclin(4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*S*,12a*S*)-2-acetyl-4-(dimethylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-methyl-4a,5a,6,12a-tetrahydrotetracen-1,11(4*H*,5*H*)-dion),
Tạp chất D: α-apo-oxytetracyclin (3*S*,4*S*,5*S*)-4-[(1*R*)-4,5-dihydroxy-9-methyl-3-oxo-1,3-dihydronaphtho [2,3-c] furan-1-yl]-3-(dimethylamino)-2,5-dihydroxy-6-oxocyclo-hex-1-enecarboxamid),
Tạp chất E: β-apo-oxytetracyclin (3*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*R*)-4,5-dihydroxy-9-methyl-3-oxo-1,3-dihydronaphtho [2,3-c]-furan-1-yl]-3-(dimethylamino)-2,5-dihydroxy-6-oxocyclo-hex-1-enecarboxamid,
Tạp chất F: anhydro-oxytetracyclin (4*S*,4a*R*,5*R*,12a*S*)-4-(dimethylamino)-3,5,10,11,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,12-dioxo-1,4,4a,5,12,12a-hexahydrotetracen-2-carbo-xamid).

Kim loại nặng
Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 6. Dùng 2,5 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,500 g chế phẩm.

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

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,4 EU/mg, nếu chế phẩm được dùng để pha chế thuốc tiêm mà không có quy trình loại bỏ nội độc tố thích hợp.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Điều kiện sắc ký như phần thử tạp chất liên quan.
Tiến hành với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).
Tính hàm lượng của $C_{22}H_{25}ClN_2O_9$ dựa vào diện tích pic chính của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).
1 mg oxytetracyclin tương đương với 1,079 mg oxytetracyclin hydroclorid.

Bảo quản
Đựng trong đồ bao gói kín, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong bao bì kín, vô khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Chế phẩm
Viên nén, nang.

NANG OXYTETRACYCLIN
Capsulae Oxytetracyclini

Là nang cứng chứa oxytetracyclin hydroclorid.
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 oxytetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_9.HCl$, từ 95,0 % 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 H.
Phun dung dịch natri edetat 10 % đã điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)* lên bản mỏng, khoảng 10 ml cho một bản mỏng kích thước (100 mm × 200 mm). Để khô ở vị trí nằm ngang ít nhất 1 h. Trước khi sử dụng, hoạt hoá bản mỏng ở 110 °C trong 1 h.
Dung môi khai triển: Nước - methanol - dicloromethan (6 : 35 : 59)
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng 10 mg oxytetracyclin hydroclorid với 20 ml *methanol (TT)*, ly tâm lấy phần dung dịch trong ở trên.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg oxytetracyclin hydroclorid chuẩn trong 10 ml *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg oxytetracyclin hydroclorid chuẩn và 5 mg demeclocyclin hydroclorid chuẩn trong 10 ml *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 1 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 và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. 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 (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách nhau rõ ràng riêng biệt.
B. Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,5 mg oxytetracylin hydroclorid, thêm 2 ml *acid sulfuric (TT)*, màu đỏ thẫm được tạo thành. Thêm 1 ml *nước*, màu chuyển thành vàng.
C. Lấy một lượng bột thuốc tương ứng với 20 mg oxytetracyclin hydroclorid, lắc kỹ với 10 ml *nước*, lọc, dịch lọc cho phản ứng của clorid (Phụ lục 8.1).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g bột thuốc; áp suất giảm không quá 0,7 kPa; 60 °C; 3 h).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
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 10 ml dịch lọc đầu, pha loãng nếu cần. Đo độ hấp thụ ở bước sóng cực đại khoảng 353 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Tính lượng oxytetracyclin hydroclorid hòa tan theo A (1 %,1 cm). Lấy 282 là giá trị A (1 %,1 cm) của oxytetracyclin hydroclorid ở bước sóng cực đại 353 nm.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng oxytetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_9.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất hấp thụ ánh sáng
Hòa tan lượng bột thuốc của 5 nang trong hỗn hợp *dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol* (1 : 99) để được hai dung dịch thử có nồng độ oxytetracyclin hydroclorid là 0,20 % và 1,0 %. Lọc. Độ hấp thụ của dung dịch 0,20 % ở bước sóng khoảng 430 nm không được lớn hơn 0,75 (Phụ lục 4.1), tính theo bột thuốc đã làm khô. Độ hấp thụ của dung dịch 1,0 % ở bước sóng khoảng 490 nm không được lớn hơn 0,40, tính theo bột thuốc đã làm khô.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch acid hydrocloric 0,1 M trong methanol: Pha loãng 1 thể tích *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* thành 10 thể tích bằng *methanol (TT)*.
Pha động: Hòa tan 50,0 g *2-methylpropan-2-ol (TT)* trong 200 ml *nước*, thêm 60 ml *dung dịch đệm phosphat 0,33 M pH 7,5 (TT)*, 50 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydrosulfat 1,0 %* đã được điều chỉnh pH đến 7,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* và 10 ml *dung dịch natri edetat 0,04 %* đã được điều chỉnh pH đến 7,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.
Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột tương ứng khoảng 0,1 g oxytetracyclin hydroclorid cho vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M trong methanol*, lắc siêu âm để hòa tan, thêm đến vạch định mức với cùng dung môi, trộn đều và lọc qua màng lọc. Pha loãng 1,0 ml dịch lọc thành 20,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn (1): Dung dịch oxytetracyclin chuẩn 0,1 % trong cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn (2): Dung dịch oxytetracyclin chuẩn 0,005 % trong cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn (3): Dung dịch 4-epioxytetracyclin chuẩn 0,1 % trong cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn (4): Dung dịch tetracyclin hydroclorid chuẩn 0,1 % trong cùng dung môi.
Dung dịch phân giải: Hút 1,5 ml dung dịch chuẩn (1), 1 ml dung dịch chuẩn (3) và 3 ml dung dịch chuẩn (4) pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 nm) được nhồi pha tĩnh *styren-divinylbenzen copolymer* (8 - 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Nhiệt độ cột: 60 °C.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic đầu (4-epioxytetracyclin) và pic thứ hai (oxytetracyclin) không nhỏ hơn 4,0; độ phân giải giữa pic thứ hai (oxytetracyclin) và pic thứ ba (tetracyclin) không nhỏ hơn 5,0 (nếu cần điều chỉnh lượng 2-methylpropan-2-ol trong pha động để tăng

độ phân giải); hệ số đối xứng của pic oxytetracyclin không lớn hơn 1,25.
Tính hàm lượng oxytetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_9.HCl$, trong nang từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (2), dung dịch thử và hàm lượng $C_{22}H_{24}N_2O_9$ trong oxytetracyclin chuẩn.
1 mg $C_{22}H_{24}N_2O_9$ tương đương với 1,079 mg $C_{22}H_{24}N_2O_9.HCl$.

Bảo quản
Để ở nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

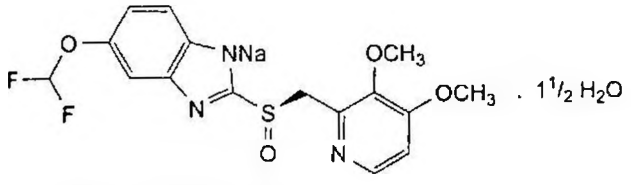
Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
100 mg.

PANTOPRAZOL NATRI SESQUIHYDRAT

Pantoprazolum natricum sesquihydricum

Pantoprazol natri



và đồng phân đối quang

$C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S.1½\ H_2O$ P.t.l: 432,4

Pantoprazol natri sesquihydrat là natri 5-(difluoromethoxy)-2-[(*RS*)-[(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfinyl] benzimidazol-1-id sesquihydrat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$, tính theo chế phẩm khan.
Chế phẩm được sản xuất theo phương pháp đảm bảo thu được dạng ngậm nước thích hợp và nếu được kiểm tra bằng một phương pháp phù hợp phải chứng minh được chế phẩm ngậm 1,5 phân tử nước (ví dụ như phương pháp cận hồng ngoại hoặc nhiễu xạ tia X).

Tính chất
Bột màu trắng hay gần như trắng.
Dễ tan trong nước và trong ethanol (96%), thực tế không tan trong hexan.

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 pantoprazol natri sesquihydrat chuẩn.
B. Chế phẩm phải cho phản ứng của natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không đậm hơn dung dịch màu đối chiếu N_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực
Từ -0,4° đến +0,4° (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 10 ml *nước*, điều chỉnh pH từ 11,5 đến 12,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml bằng *nước*.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Dung dịch *dikali hydrophosphat (TT)* 1,74 g/l, điều chỉnh đến pH 7,00 ± 0,05 bằng dung dịch *acid phosphoric (TT)* 330 g/l.
Pha động B: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký.
Dung môi pha mẫu: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - dung dịch natri hydroxyd 0,001 M (50 : 50).
Dung dịch thử: Hòa tan 23 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu 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 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan chất chuẩn có trong một lọ pantoprazol chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp A, B, C, D và E) trong 1,0 ml dung môi pha mẫu.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 290 nm, với tạp chất C ở bước sóng 305 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 - 40	80 → 20	20 → 80
40 - 45	20 → 80	80 → 20

Tiến hành sắc ký với mẫu trắng, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (2).
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo pantoprazol chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để định tính các pic tạp A, B, C, D + F và E.
Thời gian lưu tương đối so với pantoprazol (thời gian lưu khoảng 11 min) của tạp chất C khoảng 0,6; tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất D và F khoảng 1,2; tạp chất E khoảng 1,3; tạp chất B khoảng 1,5.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), hệ số phân giải giữa tạp chất E và tạp chất D + F không nhỏ hơn 1,5.

Sắc ký đồ thu được tương tự như sắc ký đồ được cung cấp từ pantoprazol chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất C với 0,3.
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).
Tổng tạp chất D và F: Tổng diện tích pic tạp chất D và F không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).
Tạp chất B, C, E: 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) (0,1 %).
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 (1) (0,10 %).
Tổng diện tích tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Bỏ qua các pic có diện tích không lớn 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: 5-(difluoromethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfonyl]-1*H*-benzimidazol.
Tạp chất B: 5-(difluoromethoxy)-2-[[(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfanyl]-1*H*-benzimidazol.
Tạp chất C: 5-(difluoromethoxy)-1*H*-benzimidazol-2-thiol.
Tạp chất D: 5-(difluoromethoxy)-2-[(*RS*)-[(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazol.
Tạp chất F: 6-(difluoromethoxy)-2-[(*RS*)-[(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazol.
Tạp chất E: Hỗn hợp các dạng phân lập thể của 6,6' - bis(difluoro methoxy)-2,2'-bis[[(3,4-yl)methyl]sulfinyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazol, dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-1*H*,1'*H*-5,5'-bibenzimidazolyl.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8)
Lấy 1,0 g chế phẩm, tiến hành thử theo phương pháp 3.
Dùng 2,0 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Từ 5,9 % đến 6,9 %. (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,150 g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 80 ml *acid acetic khan (TT)*, thêm vào 5 ml *anhydrid acetic (TT)* và lắc hỗn hợp trong ít nhất 10 min. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 20,27 mg $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Ức chế bơm proton, điều trị loét đường tiêu hóa.

Chế phẩm
Viên nén, nang, thuốc bột pha tiêm.

VIÊN NÉN BAO TAN TRONG RUỘT PANTOPRAZOL
Tabellae Pantoprazoli

Là viên nén bao tan trong ruột chứa pantoprazol natri.
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 pantoprazol, $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
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 pantoprazol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Giai đoạn trong môi trường acid
Môi trường hòa tan: 1000 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 2 h.
Cách tiến hành:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - triethylamin - nước (40 : 1 : 60). Điều chỉnh pH đến 7,0 ± 0,05 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch chuẩn gốc: Cân một lượng pantoprazol natri chuẩn tương ứng 20 mg pantoprazol vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,02 M (TT)* và lắc siêu âm đến khi hòa tan hoàn toàn. Thêm 2 ml *acetonitril (TT)* và thêm *dung dịch natri hydroxyd 0,02 M (TT)* đến vạch, lắc đều.
Dung dịch chuẩn: Hút 1,0 ml dung dịch chuẩn gốc vào bình định mức thích hợp và pha loãng với hỗn hợp gồm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M - dung dịch natri hydroxyd 0,5 M* (1 : 1) để được dung dịch có nồng độ pantoprazol tương ứng với nồng độ của dung dịch thử.
Dung dịch thử: Sau 2 h, hút dịch hòa tan, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thu được thành 20,0 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (7,5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 290 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic pantoprazol không lớn hơn 2,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic pantoprazol trên sắc ký đồ thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính lượng pantoprazol hòa tan từ diện tích pic pantoprazol trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$ trong pantoprazol natri chuẩn (phân tử lượng của pantoprazol là 383,37 và pantoprazol natri là 405,35).
Yêu cầu: Không quá 10 % lượng pantoprazol so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 2 h (Phụ lục 11.4, mục 4.3)
Giai đoạn trong môi trường đệm
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 1000 ml *dung dịch đệm phosphat pH 6,8.*
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 30 min.
Dung dịch đệm phosphat pH 6,8: Trộn dung dịch *acid hydrocloric 0,1 M (TT)* với *dung dịch natri phosphat tribasic 0,2 M* theo tỉ lệ 3 : 1 và điều chỉnh pH đến 6,8 ± 0,05 bằng *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Hút 1,0 ml dung dịch chuẩn gốc ở giai đoạn môi trường acid vào bình định mức thích hợp và pha loãng với hỗn hợp gồm *dung dịch đệm phosphat pH 6,8* và *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M* (1 : 1) để được dung dịch có nồng độ pantoprazol tương ứng với nồng độ của dung dịch thử.
Dung dịch thử: Chuyển viên đã qua thử giai đoạn acid ở trên vào bình thử, thêm 1000 ml *dung dịch đệm phosphat pH 6,8* đã được làm nóng trước đến nhiệt độ 37 ± 0,5 °C. Sau 30 min, lấy dịch hòa tan, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 20,0 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M.*
Cách tiến hành:
Xác định lượng pantoprazol hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với các điều kiện sắc ký giống như giai đoạn acid.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng pantoprazol, $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong cả hai giai đoạn (Phụ lục 11.4, mục 4.3).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống, dung dịch thử và *điều kiện sắc ký* như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng dung dịch chuẩn ở phần Định lượng với *dung dịch natri hydroxyd 0,02 M* để được dung dịch có nồng độ pantoprazol 0,0004 mg/ml.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic pantoprazol và pic tạp chất A không nhỏ hơn 3; Hệ số đối xứng của pic pantoprazol không lớn hơn 2,0.
Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic pantoprazol trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm nhắc lại không lớn hơn 10,0 %.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic pantoprazol.
Thời gian lưu tương đối so với pantoprazol: của tạp chất D và F khoảng 1,2; tạp chất A khoảng 1,3; tạp chất B khoảng 2,7.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).
Tổng tạp chất D và F (hai tạp chất này không tách hoàn toàn nên có thể tích phân cùng nhau): Tổng diện tích pic tạp chất D và F không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).
Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,3 %).
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 (0,2 %).
Tổng diện tích tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).
Bỏ qua các pic có diện tích không lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm pH 7,9: Hòa tan 3,85 g *amoni acetat (TT)* và 1,1 g *tetrabutylamoni hydrosulfat (TT)* trong 1000 ml *nước* và điều chỉnh pH đến 7,9 bằng *dung dịch amoniac 12,5 %.*
Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm pH 7,9 (35 : 65).
Dung môi pha mẫu: Acetonitril - dung dịch natri hydroxyd 0,02 M (1 : 1).
Dung dịch chuẩn: Cân một lượng pantoprazol natri chuẩn tương ứng 20 mg pantoprazol vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,02 M (TT)* và lắc siêu âm 5 min để hòa tan. Thêm 2 ml *acetonitril (TT)* và *dung dịch natri hydroxyd 0,02 M* đến vạch, lắc đều.
Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Pha pantoprazol natri chuẩn và tạp chất A chuẩn của pantoprazol trong *dung dịch natri hydroxyd 0,02 M (TT)* để được dung dịch chứa pantoprazol natri 0,2 mg/ml và tạp chất A 0,0004 mg/ml.
Dung dịch thử: Lấy 20 viên, bóc bỏ vỏ bao, cân xác định khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính

xác một lượng bột viên tương ứng với 20 mg pantoprazol vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm 15 min. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, lọc.

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 290 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic pantoprazol và pic tạp chất A không nhỏ hơn 3; Hệ số đối xứng của pic pantoprazol không lớn hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic pantoprazol trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm nhắc lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng pantoprazol trong viên từ diện tích pic pantoprazol trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{16}H_{15}F_2N_3O_4S$ trong pantoprazol natri chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

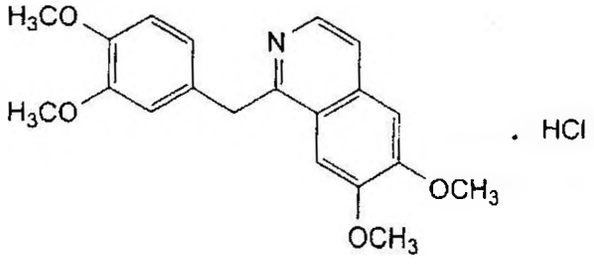
Thuốc chống loét dạ dày, tá tràng, ức chế bơm proton.

Hàm lượng thường dùng

20 mg, 40 mg.

PAPAVERIN HYDROCLORID

Papaverini hydrochloridum



$C_{20}H_{21}NO_4.HCl$ P.t.l: 375,9

Papaverin hydroclorid là 1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxyisoquinolin hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{20}H_{21}NO_4.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể hay bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.

Hơi tan trong nước, khó tan 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 papaverin hydroclorid chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi khai triển: Diethylamin - ethyl acetat - toluen (10 : 20 : 70).

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5 mg papaverin hydroclorid chuẩn trong *methanol (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 trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Sấy khô bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 2 h và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí và kích thước giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Thêm 5 ml *amoniac đậm đặc (TT)* bằng cách nhỏ từng giọt vào 10 ml dung dịch S (xem mục Độ trong và màu sắc của dung dịch) và để yên 10 min. Tủa sau khi rửa và sấy khô có điểm chảy từ 146 °C đến 149 °C (Phụ lục 6.7).

D. 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 0,4 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)*, đun nóng nhẹ nếu cần, và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 3,0 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,34 % (TT) được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric loãng (TT)*.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Pha động C: Methanol (TT).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - pha động A (20 : 80).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi 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 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 (2): Hòa tan 12 mg noscapin chuẩn trong 1,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 238 nm.
Tốc độ dòng: 1 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)	Pha động C (% tt/tt)
0 - 5	85	5	10
5 - 12	85 → 60	5	10 → 35
12 - 20	60	5	35
20 - 24	60 → 40	5 → 20	35 → 40
24 - 27	40	20	40
27 - 32	40 → 85	20 → 5	40 → 10

Thời gian lưu tương đối so với papaverin (thời gian lưu khoảng 24 min): Tạp chất E khoảng 0,7; tạp chất C khoảng 0,75; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất F khoảng 1,1; tạp chất D khoảng 1,2.
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 và pic của papaverin ít nhất là 1,5.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 6,2; tạp chất C là 2,7; tạp chất D là 0,5.
Bất kỳ tạp chất nào: 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) (0,1 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: (3*S*)-6,7-dimethoxy-3-[(5*R*)-4-methoxy-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,3-dioxolo[4,5-*g*]isoquinolin-5-yl] isobenzofuran-1(3*H*)-on (noscapin).
TạpchấtB:(*RS*)-(3,4-dimethoxyphenyl)(6,7-dimethoxyisoquinolin-1-yl)methanol (papaverinol).
Tạp chất C: 1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin (dihydropapaverin).
Tạp chất D: (3,4-dimethoxyphenyl)(6,7-dimethoxyisoquinolin-1-yl)methanon (papaveraldin).
Tạp chất E: (1*RS*)-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (tetrahydropapaverin)
TạpchấtF:2-(3,4-dimethoxyphenyl)-*N*-[2-(3,4-dimethoxyphenyl) ethyl]acetamid.

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 lượng chế phẩm đã làm khô ở phép thử Mất khối lượng do làm khô.

Định lượng
Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* và 50 ml *ethanol 96 % (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 37,59 mg $C_{20}H_{22}ClNO_4$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Ức chế phosphodiesterase; giãn cơ trơn, chống co thắt.

Chế phẩm
Viên nén, nang tác dụng kéo dài, thuốc tiêm.

VIÊN NÉN PAPAVERIN HYDROCLORID
Tabellae Papaverini hydrochloridi

Là viên nén chứa papaverin 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 papaverin hydroclorid, $C_{20}H_{21}NO_4.HCl$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Cân một lượng bột chế phẩm tương ứng với khoảng 30 mg papaverin hydroclorid, thêm 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Cho vào bình chiết và chiết bằng 10 ml *cloroform (TT)*, lọc qua giấy lọc để thu lớp cloroform, bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến khô và sấy cắn ở 105 °C trong 2 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của papaverin hydroclorid.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng tới nồng độ thích hợp bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 250 nm. So sánh với dung dịch papaverin hydroclorid chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng một dung môi.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng papaverin hydroclorid, $C_{20}H_{21}NO_4.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

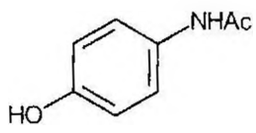
Định lượng
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg papaverin hydroclorid chuyển vào một bình nón có nút mài, thêm vào khoảng 100 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, lắc bằng máy lắc trong 15 min. Lọc hỗn hợp vào bình định mức 200 ml, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đến định mức. Hút 3,0 ml dung dịch này cho vào một bình chiết, thêm 10 ml *nước* và kiềm hóa bằng *dung dịch amoniac 6 M (TT)*. Chiết alkaloid 5 lần, mỗi lần bằng 5 ml *cloroform (TT)* và bốc hơi dịch chiết gộp đến khô. Hòa tan cắn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đến vừa đủ 100,0 ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 251 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Song song tiến hành với dung dịch papaverin hydroclorid chuẩn có nồng độ khoảng 4,5 µg/ml. Tính hàm lượng papaverin hydroclorid, $C_{20}H_{21}NO_4$.HCl, có trong viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{20}H_{21}NO_4$.HCl trong papaverin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống co thắt.

Hàm lượng thường dùng
40 mg.

PARACETAMOL
Paracetamolum



$C_8H_9NO_2$ P.t.l: 151,2

Paracetamol là *N*-(4-hydroxyphenyl) acetamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_8H_9NO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng, không mùi. Hơi tan trong nước, rất khó tan trong cloroform, ether, methylen clorid, dễ tan trong dung dịch kiềm, ethanol 96 %.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, C.
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 paracetamol chuẩn.
B. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lấy 1,0 ml dung dịch, thêm 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, thêm *methanol (TT)* thành 100,0 ml. Bảo quản dung dịch này tránh ánh sáng và đem đo ngay độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng cực đại 249 nm. A(1 %, 1 cm) phải trong khoảng 860 đến 980.
C. Điểm chảy (Phụ lục 6.7): Từ 168 °C đến 172 °C
D. Đun nóng 0,1 g chế phẩm trong 1 ml *acid hydrocloric (TT)* trong 3 min, thêm 1 ml *nước*, làm lạnh trong đá, không có tủa tạo thành. Thêm 0,05 ml *dung dịch kali dicromat 0,49 %*, xuất hiện màu tím và không chuyển sang màu đỏ.
E. Chế phẩm phải cho phản ứng của nhóm acetyl (Phụ lục 8.1). Thực hiện phản ứng bằng cách đun trực tiếp trên lửa.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch được chuẩn bị ngay khi tiến hành thử nghiệm.
Pha động: Hỗn hợp gồm 375 thể tích *dung dịch dinatri hydrophosphat 1,79 %*, 375 thể tích *dung dịch natri dihydrophosphat 0,78 %* và 250 thể tích *methanol (TT)* có chứa 0,46 % của *dung dịch tetrabutylamoni hydroxid 40 %*.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 2,5 ml *methanol (TT)* có chứa 0,46 % *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 40 %* và pha loãng thành 10,0 ml với hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch dinatri hydrophosphat 1,79 %* và *dung dịch natri dihydrophosphat 0,78 %*.
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 thu được thành 100,0 ml với pha động.
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 5,0 mg *4-aminophenol (TT)*, 5 mg paracetamol chuẩn và 5,0 mg *cloroacetanilid (TT)* trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 250,0 ml với pha động.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 20,0 mg *4-nitrophenol (TT)* trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Nhiệt độ cột: 35 °C.
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 245 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 12 lần thời gian lưu của pic paracetamol.
Thời gian lưu tương đối so paracetamol (thời gian lưu khoảng 4 min): Tạp chất K khoảng 0,8; tạp chất F khoảng 3; tạp chất J khoảng 7.
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

K và pic của paracetamol ít nhất là 4; tỉ lệ giữa tín hiệu và nhiễu cho pic của tạp chất J ít nhất là 50.

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

Tạp chất J: Diện tích pic tạp chất J không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (10 phần triệu).

Tạp chất K: Diện tích pic tạp chất K không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (50 phần triệu).

Tạp chất F: Diện tích pic tạp chất F không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,05%).

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 diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,01 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: *N*-(2-hydroxyphenyl)acetamid

Tạp chất B: *N*-(4-hydroxyphenyl)propanamid

Tạp chất C: *N*-(3-cloro-4-hydroxyphenyl)acetamid

Tạp chất D: *N*-phenylacetamid

Tạp chất E: 1-(4-hydroxyphenyl)ethanon

Tạp chất F: 4-nitrophenol

Tạp chất G: 1-(4-hydroxyphenyl)ethanon oxim

Tạp chất H: 4-(acetylamino)phenyl acetat

Tạp chất I: 1-(2-hydroxyphenyl)ethanon

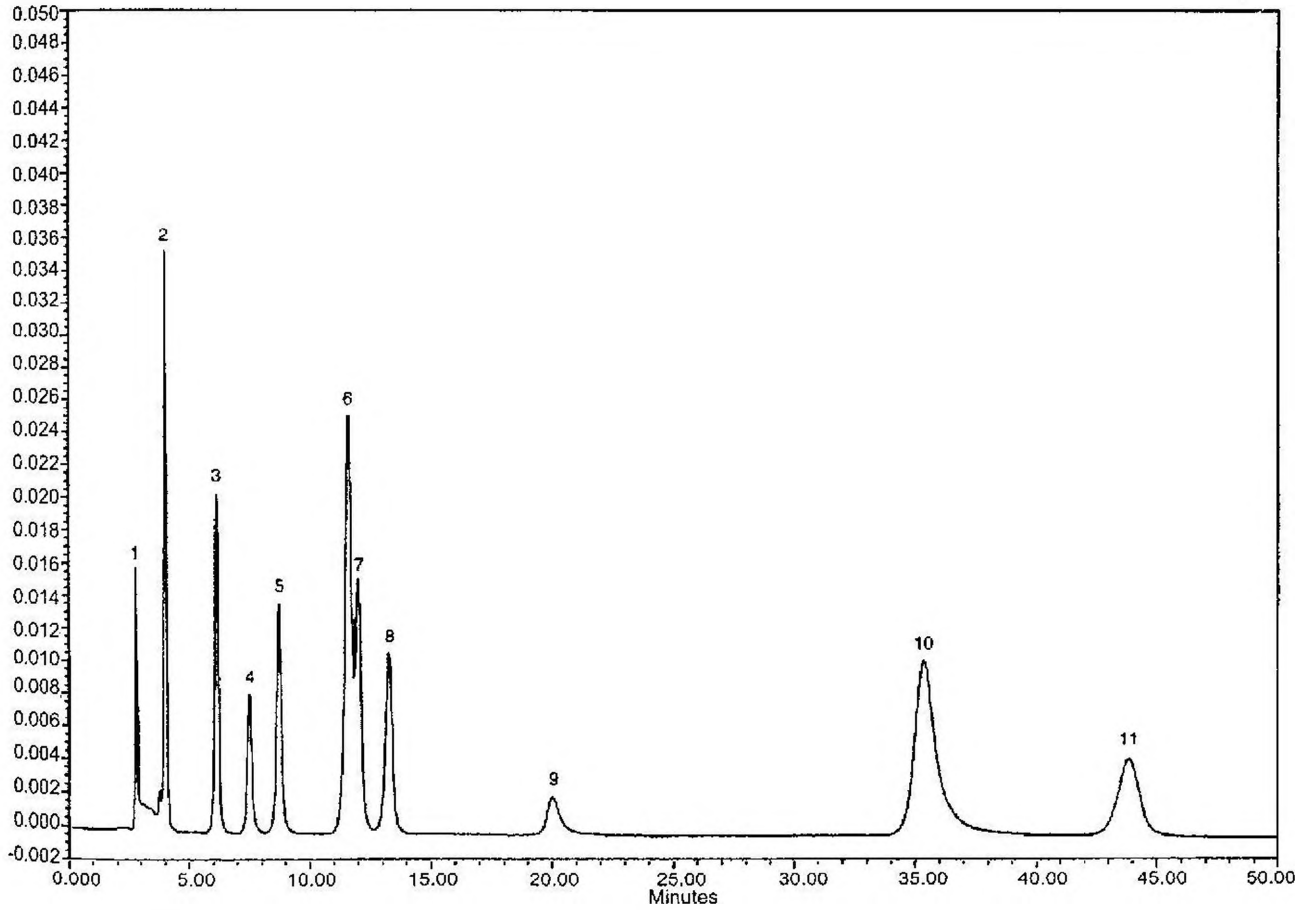
Tạp chất J: *N*-(4-clorophenyl)acetamid (cloroacetanilid)

Tạp chất K: 4-aminophenol.

Kim loại nặng

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

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp *nước - aceton* (15 : 85) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12 ml dung dịch này thử theo phương pháp 2. Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu thu được bằng cách pha loãng *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu (TT)* với hỗn hợp dung môi trên để chuẩn bị mẫu đối chiếu.



1. Tạp chất K
2. Paracetamol
3. Tạp chất B
4. Tạp chất A
5. Tạp chất C
6. Các tạp chất E và D
7. Tạp chất G
8. Tạp chất H
9. Tạp chất F
10. Tạp chất I
11. Tạp chất J

Hình 1. Sắc ký đồ của thử nghiệm các tạp chất liên quan

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
Dùng 1,000 g chế phẩm; sấy ở 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 hỗn hợp gồm 10 ml *nước* và 30 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)*. Đun sôi hồi lưu trong 1 h, làm lạnh và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*. Lấy 20,0 ml dung dịch, thêm 40 ml *nước*, 40 g *nước* đá, 15 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 0,1 ml *dung dịch feroin (TT)*. Định lượng bằng *dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CĐ)* cho đến khi xuất hiện màu vàng lục. Song song tiến hành mẫu trắng trong cùng điều kiện.
1 ml *dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 7,56 mg $C_8H_9NO_2$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Hạ sốt, giảm đau.

Chế phẩm
Viên nén, nang, hỗn dịch uống, dung dịch uống, viên nén sủi, viên đặt, thuốc tiêm truyền.

NANG PARACETAMOL
Capsulae Paracetamoli

Là nang cứng chứa paracetamol.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Lắc một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,5 g paracetamol với 20 ml *aceton (TT)*, lọc, bay hơi dịch lọc đến khô, sấy cắn ở 105 °C. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của paracetamol.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *đệm phosphat chuẩn pH 5,8 (TT)*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* để được dung dịch có nồng độ paracetamol khoảng 7,5 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 257 nm, mẫu trắng là *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*. Tính hàm lượng paracetamol hòa tan theo A (1 %,1 cm). Lấy 715 là giá trị A (1 %, 1 cm) của paracetamol ở bước sóng 257 nm.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, 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 dùng và tránh ánh sáng.
Pha động: Hỗn hợp gồm 250 thể tích *methanol (TT)* có chứa 4,6 g/l *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 40 %*, 375 thể tích *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,05 M* và 375 thể tích *dung dịch natri dihydrophosphat 0,05 M*.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương đương với khoảng 0,2 g paracetamol vào bình định mức 10 ml, thêm 8 ml pha động, lắc siêu âm, 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. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Chứa 0,002 % *4-aminophenol (TT)* và 0,002 % paracetamol chuẩn trong pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng dung dịch chứa 0,02 % *4'-cloroacetanilid (TT)* trong *methanol (TT)* bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,00002 % 4'-cloroacetanilid.
Điều kiện sắc ký:
Cột thép không gỉ (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5µm). Cột Zorbax Rx C8 là phù hợp.
Nhiệt độ cột: 35 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 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 dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa 2 pic tương ứng với 4-aminophenol và paracetamol không nhỏ hơn 4,0. Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian bằng 12 lần thời gian lưu của pic paracetamol.
Yêu cầu:
Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn diện tích pic 4-aminophenol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Pic tương ứng với 4'-cloroacetanilid không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (10 ppm). Bất kỳ pic tạp nào khác không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %).

Định lượng
Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,150 g paracetamol cho vào bình định mức 200 ml, thêm 50 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M*, thêm 100 ml *nước* và lắc kỹ 15 min. Thêm

nước đến định mức, lắc đều. Lọc, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *nước*. Lấy chính xác 10 ml dung dịch này cho vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M*. Pha loãng với *nước* đến định mức. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 257 nm, cốc đo dày 1 cm. Dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M* làm mẫu trắng.
Tính hàm lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, theo A (1 %, 1cm). Lấy 715 là giá trị A (1 %, 1cm), ở bước sóng 257 nm.

Bảo quản
Để nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Giảm đau, hạ sốt.

Hàm lượng thường dùng
500 mg.

THUỐC TIÊM TRUYỀN PARACETAMOL
Injectio Paracetamoli

Là dung dịch vô khuẩn của paracetamol trong dung môi 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 paracetamol, $C_8H_9NO_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu hoặc gần như không màu.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Methylen chlorid - methanol (4 : 1).
Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch chế phẩm với *methanol (TT)* để thu được một dung dịch có chứa 2 mg paracetamol trong 1 ml.
Dung dịch đối chiếu: Hoà tan 10 mg paracetamol chuẩn trong 5 ml *methanol (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 sắc ký ra, để khô ngoài không khí. Soi dưới ánh sáng đèn tử ngoại bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, hình dạng và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
B. Trong mục Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

pH
Từ 5,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

4-Aminophenol
Không được quá 0,1 %.
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 1,6 g *natri butansulfonat (TT)* trong 1000 ml hỗn hợp *nước - methanol - acid formic* (85 : 15 : 0,4).
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg 4-aminophenol, chuyển vào bình định mức 100 ml. Hòa tan và pha loãng với hỗn hợp *nước - methanol* (15 : 85) tới thể tích. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm.
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 272 nm.
Tốc độ dòng: 2 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký lần lượt các dung dịch chuẩn và thử.
Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn diện tích pic 4-aminophenol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,17 EU/mg paracetamol.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Nước - methanol (3 : 1), điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 30 mg paracetamol chuẩn vào bình định mức 100 ml. Hòa tan và pha loãng với pha động đến thể tích, trộn đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này tới 100,0 ml với pha động, trộn đều.
Dung dịch thử: Lấy chính xác một thể tích dung dịch chế phẩm tương ứng với khoảng 150 mg paracetamol vào bình định mức 100 ml. Thêm pha động đến thể tích, trộn đều. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với pha động, trộn đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm đến 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 243 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 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, trên sắc ký đồ thu được, số đĩa lý thuyết tính trên pic paracetamol không nhỏ hơn 1000, hệ số đối xứng không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_9NO_2$ của paracetamol chuẩn.

Bảo quản
Bảo quản nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc hạ sốt, giảm đau.

Hàm lượng thường dùng
10 mg/ml. Lọ 50 ml hoặc 100 ml.

VIÊN ĐẶT PARACETAMOL
Suppositoria Paracetamoli

Là viên đặt trực tràng chứa paracetamol.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc đặt" (Phụ lục 1.10) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, 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 GF_{254}.
*Dung môi khai triển: Methanol - diclorometh*an (1 : 4)
Dung dịch thử: Lấy 1 viên chế phẩm, thêm một thể tích *methanol (TT)* thích hợp để thu được dung dịch có nồng độ paracetamol 0,1 %. Đặt trên cách thủy cho đến khi chế phẩm tan chảy, để nguội, thỉnh thoảng khuấy, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch paracetamolchuẩn 0,1 % trong *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 khoảng 10 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương đương về vị trí, kích thước và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
B. Cân một lượng chế phẩm đã cắt nhỏ tương ứng khoảng 50 mg paracetamol, thêm 1 ml *acid hydrocloric (TT)* và đun đến sôi trong 3 min, thêm 10 ml *nước*, để nguội, không có tủa tạo thành. Thêm 0,05 ml *dung dịch kali dicromat 0,5 %*, xuất hiện màu tím không chuyển sang đỏ.

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: Hỗn hợp gồm 250 thể tích *methanol (TT)* có chứa 4,6 g/l *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 40 %*, 375 thể tích *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,05 M* và 375 thể tích *dung dịch natri dihydrophosphat 0,05 M.*
Dung dịch thử: Lấy 5 viên, cắt thành những mảnh nhỏ và hòa tan trong một lượng tối thiểu *ethanol 96 % (TT)*, làm ấm nếu cần, pha loãng với *nước* để có dung dịch có nồng độ khoảng 0,5 % paracetamol, lọc.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử pha thành 100,0 ml bằng pha động, lắc đều. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Chứa 0,0005 % 4-aminophenol và 0,0005 % paracetamol chuẩn trong pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng dung dịch chứa 0,005 % 4'-cloroacetanilid trong *methanol (TT)* bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,000005 % 4'-cloroacetanilid.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5µm). Cột Zorbax Rx C8 là phù hợp.
Nhiệt độ cột: 35 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa 2 pic tương ứng với 4-aminophenol và paracetamol không nhỏ hơn 4,0. Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian bằng 12 lần thời gian lưu của pic paracetamol.
Yêu cầu:
Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn diện tích pic 4-aminophenol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Pic tương ứng với 4'-cloroacetanilid không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (10 ppm). Bất kỳ pic tạp nào khác không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %). Tổng diện tích các pic tạp chất khác không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %). Bỏ qua các 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 %).

Định lượng
Viên có chứa lượng paracetamol lớn hơn hoặc bằng 150 mg
Lấy một viên, thêm 30 ml *nước* và 100 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT).* Đun hồi lưu trong 1 h, để nguội, thêm 100 ml *nước*, 50 g nước đá, 50 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 0,2 ml *dung dịch feroin sulfat (TT).*
Chuẩn độ bằng *dung dịch amoni ceri sulfat 0,2 M (CĐ)* cho đến khi xuất hiện màu vàng.
1 ml *dung dịch amoni ceri sulfat 0,2 M (CĐ)* tương ứng 15,12 mg paracetamol, $C_8H_9NO_2$.
Lặp lại phép thử trên bốn viên khác. Tính hàm lượng trung bình của một viên.
Viên có chứa lượng paracetamol lớn hơn 60 mg cho đến nhỏ hơn 150 mg
Lấy một viên, thêm 10 ml *nước* và 30 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT).* Đun hồi lưu trong 1 h, để nguội, thêm 40 ml *nước*, 40 g nước đá, 15 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 0,1 ml *dung dịch feroin sulfat (TT).*
Chuẩn độ bằng *dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CĐ)* cho đến khi xuất hiện màu vàng.
1 ml *dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CĐ)* tương ứng với 7,56 mg paracetamol, $C_8H_9NO_2$.

Lặp lại phép thử trên bốn viên khác. Tính hàm lượng trung bình của một viên.

Viên có chứa lượng paracetamol nhỏ hơn hoặc bằng 60 mg

Lấy một viên, thêm 10 ml *nước* và 30 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)*. Đun hồi lưu trong 1 h, để nguội, thêm 40 ml *nước*, 40 g nước đá, 15 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 0,1 ml *dung dịch feroin sulfat (TT)*.

Chuẩn độ bằng *dung dịch amoni ceri sulfat 0,025 M (CĐ)* cho đến khi xuất hiện màu vàng.

1 ml *dung dịch amoni ceri sulfat 0,025 M (CĐ)* tương ứng với 1,89 mg paracetamol, $C_8H_9NO_2$.

Lặp lại phép thử trên bốn viên khác. Tính hàm lượng trung bình của một viên.

Bảo quản

Trong bao bì kín, nhiệt độ từ 4 °C đến 8 °C.

Loại thuốc

Giảm đau, hạ sốt.

Hàm lượng thường dùng

80 mg; 150 mg; 300 mg.

VIÊN NÉN PARACETAMOL

Tabellae Paracetamoli

Là viên nén chứa paracetamol.

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 paracetamol, $C_8H_9NO_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g paracetamol với 20 ml *aceton (TT)*, lọc, bay hơi dịch lọc đến khô, sấy cắn ở 105 °C. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của paracetamol.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml *đệm phosphat chuẩn pH 5,8 (TT)*.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* để được dung dịch có nồng độ paracetamol khoảng 7,5 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 257 nm, mẫu trắng là *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*. Tính hàm lượng paracetamol hòa tan theo A (1 %,1 cm). Lấy 715 là giá trị A (1 %, 1 cm) của paracetamol ở bước sóng 257 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, 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 dùng và tránh ánh sáng.

Pha động: Hỗn hợp gồm 250 thể tích *methanol (TT)* có chứa 4,6 g/l *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 40 %* với 375 thể tích *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,05 M* và 375 thể tích *dung dịch natri dihydrophosphat 0,05 M*.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương tương với khoảng 0,2 g paracetamol vào bình định mức 10 ml, thêm 8 ml pha động, lắc siêu âm, 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. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Chứa 0,002 % *4-aminophenol (TT)* và 0,002 % paracetamol chuẩn trong pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng dung dịch chứa 0,02 % *4'-cloroacetanilid (TT)* trong *methanol (TT)* bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,00002 % 4'-cloroacetanilid.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm). Cột Zorbax Rx C8 là phù hợp.

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 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 dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa 2 pic tương ứng với 4-aminophenol và paracetamol không nhỏ hơn 4,0. Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian bằng 12 lần thời gian lưu của pic paracetamol.

Yêu cầu:

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn diện tích pic 4-aminophenol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Pic tương ứng với 4'-cloroacetanilid không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (10 ppm). Bất kỳ pic tạp nào khác không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %).

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 khoảng 0,150 g paracetamol cho vào bình định mức 200 ml, thêm 50 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M*, thêm 100 ml *nước* và lắc kỹ 15 min. Thêm *nước* đến định mức, lắc đều. Lọc, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *nước*. Lấy chính xác 10 ml dung dịch này cho vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M*. Pha loãng với *nước* đến định mức. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 257 nm, cốc đo dày 1 cm. Dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M* làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 715 là giá trị A (1 %, 1 cm), ở bước sóng 257 nm.

Bảo quản
Để nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Giảm đau, hạ sốt.

Hàm lượng thường dùng
300 mg, 500 mg.

VIÊN SỦI PARACETAMOL
Effervescentis tabellae Paracetamoli

Là viên nén sủi chứa paracetamol.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu của viên sủi trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên sủi bọt" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong nước ấm, viên hòa tan và sủi bọt mạnh, tạo thành dung dịch hơi đục.
B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch trong phần Định lượng trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm. Phổ thu được phải có cực đại hấp thụ ở bước sóng 257 nm.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}
Dung môi khai triển: Toluen - aceton - cloroform (10 : 25 : 65).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g paracetamol, hòa tan vừa đủ với 100 ml *ethanol 96 % (TT).*
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch có chứa 0,1 % paracetamol chuẩn trong *ethanol 96 % (TT).*
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 0,25 g *4'-cloroacetanilid (TT)* và 0,1 g paracetamol chuẩn trong vừa đủ 100 ml *ethanol 96 % (TT).*
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 40 µl mỗi dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), dung dịch đối chiếu (2). Cho dung môi khai triển vào bình sắc ký không lót giấy và đặt ngay bản mỏng vừa chấm các dung dịch vào bình. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô hoàn toàn ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, kích thước, màu sắc với vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách rõ ràng riêng biệt, vết tương ứng với 4'-cloroacetanilid phải có giá trị R_f cao hơn.

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: Hỗn hợp gồm 250 thể tích *methanol (TT)* có chứa 4,6 g/l *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 40 %*, 375 thể tích *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,05 M* và 375 thể tích *dung dịch natri dihydrophosphat 0,05 M.*
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương tương với khoảng 0,2 g paracetamol vào bình định mức 10 ml, thêm 8 ml pha động, lắc siêu âm, 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. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Chứa 0,002 % *4-aminophenol (TT)* và 0,002 % paracetamol chuẩn trong pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng dung dịch chứa 0,02 % *4'-cloroacetanilid (TT)* trong *methanol (TT)* bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,00002 % 4'-cloroacetanilid.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm). Cột Zorbax Rx C8 là phù hợp.
Nhiệt độ cột: 35 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa 2 pic tương ứng với 4-aminophenol và paracetamol không nhỏ hơn 4,0.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian bằng 12 lần thời gian lưu của pic paracetamol.
Yêu cầu:
Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn diện tích pic 4-aminophenol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Pic tương ứng với 4'-cloroacetanilid không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (10 ppm). Bất kỳ pic tạp nào khác không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25%).

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 khoảng 0,150 g paracetamol cho vào bình định mức 200 ml, thêm từ từ 50 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* và chờ cho dung dịch hết sủi bọt, thêm 100 ml *nước*, lắc kỹ 15 min. Thêm *nước* đến định mức, lắc đều. Lọc, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *nước*. Lấy chính xác 10 ml dung dịch này cho vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M*. Pha loãng với *nước* đến định mức. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 257 nm, cốc đo dày 1 cm. Dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, theo A (1 %, 1cm). Lấy 715 là giá trị A (1 %, 1cm), ở bước sóng 257 nm.

Bảo quản
Để nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Giảm đau, hạ sốt.

Hàm lượng thường dùng
500 mg.

VIÊN NÉN PARACETAMOL VÀ CAFEIN
Tabellae Paracetamoli et Coffeini

Là viên nén chứa paracetamol và cafein.
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 paracetamol, $C_8H_9NO_2$, và **cafein,** $C_8H_{10}N_4O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Trong phần Định lượng, thời gian lưu tương đối của các pic chính paracetamol và cafein so với pic chuẩn nội trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử và dung dịch chuẩn phải phù hợp với nhau.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 60 min.
Cách tiến hành:
Pha động, dung dịch chuẩn nội, hỗn hợp dung môi, dung dịch chuẩn gốc, điều kiện sắc ký và cách tiến hành thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch chuẩn: Hút chính xác 20,0 ml dung dịch chuẩn gốc vào bình định mức 50 ml, thêm chính xác 3,0 ml dung dịch chuẩn nội và 20 ml *nước*, trộn đều, để yên khoảng 30 s. Pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến định mức, trộn đều. Dung dịch này sử dụng trong vòng 8 h.
Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy một thể tích chính xác dịch lọc cho vào bình định mức 50 ml sao cho dung dịch thu được có nồng độ paracetamol 0,1 mg/ml và nồng độ cafein 0,1*J* mg/ml, *J* được xác định ở dung dịch chuẩn gốc. Thêm chính xác 3,0 ml dung dịch chuẩn nội và 20 ml hỗn hợp dung môi, trộn đều, để yên khoảng 30 s. Pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến định mức, trộn đều. Tính hàm lượng của paracetamol, $C_8H_9NO_2$, và cafein, $C_8H_{10}N_4O_2$, đã hòa tan trong mỗi viên từ tỷ số giữa diện tích pic paracetamol hoặc cafein và diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ paracetamol và cafein trong dung dịch chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, và cafein, $C_8H_{10}N_4O_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Nước - methanol - acid acetic băng (69 : 28 : 3), điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.
Dung dịch chuẩn nội: Chuẩn bị dung dịch acid benzoic trong *methanol (TT)* có nồng độ khoảng 6 mg/ml.
Hỗn hợp dung môi: Methanol - acid acetic băng (95 : 5).
Dung dịch chuẩn gốc: Hòa tan chính xác một lượng paracetamol chuẩn và cafein chuẩn trong hỗn hợp dung môi để thu được dung dịch có nồng độ 0,25 mg/ml của paracetamol và 0,25*J* mg/ml của cafein, *J* là tỷ lệ lượng ghi trên nhãn của cafein và lượng ghi trên nhãn của paracetamol trong viên.
Dung dịch chuẩn: Hút chính xác 20,0 ml dung dịch chuẩn gốc và 3,0 ml dung dịch chuẩn nội vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến định mức, trộn đều. Dung dịch thu được có nồng độ paracetamol khoảng 0,1 mg/ml và nồng độ cafein khoảng 0,1*J* mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 250 mg paracetamol vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 75 ml hỗn hợp dung môi, lắc trên máy lắc 30 min. Pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến định mức, trộn đều. Hút chính xác 2,0 ml dung dịch này và 3,0 ml dung dịch chuẩn nội vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến định mức, trộn đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 45 °C ± 1 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.
Tốc độ dòng: 2 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Hệ số đối xứng của pic tương ứng với paracetamol và cafein không được lớn hơn 1,2. Độ phân giải giữa pic tương ứng với paracetamol, cafein và pic chuẩn nội không được nhỏ hơn 1,4. Độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Thời gian lưu tương đối của paracetamol khoảng 0,3, của cafein khoảng 0,5 và của acid benzoic là 1,0.
Tính hàm lượng paracetamol $C_8H_9NO_2$, và cafein, $C_8H_{10}N_4O_2$, có trong một đơn vị chế phẩm từ tỷ số giữa diện tích pic paracetamol hoặc cafein và diện tích pic chất chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_9NO_2$ của paracetamol chuẩn và $C_8H_{10}N_4O_2$ của cafein chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín ở nhiệt độ từ 15 °C đến 30 °C.

Loại thuốc
Giảm đau, hạ sốt.

Hàm lượng thường dùng
200 mg paracetamol, 50 mg cafein.
500 mg paracetamol, 65 mg cafein.

VIÊN NÉN PARACETAMOL VÀ CLORPHENIRAMIN

Tabellae Paracetamoli et Chlorpheniramini

Là viên nén chứa paracetamol và clorpheniramin maleat. 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 paracetamol, $C_8H_9NO_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng clorpheniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Định lượng paracetamol, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic paracetamol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Trong phần Định lượng clorpheniramin maleat, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic clorpheniramin maleat 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: 45 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Trộn 9,0 ml dịch lọc với 1,0 ml *dung dịch acid phosphoric 1 %*.
Dung dịch chuẩn: Tiến hành như mô tả trong mục Định lượng paracetamol và Định lượng clorpheniramin maleat. Pha loãng (nếu cần) với *dung dịch acid phosphoric 0,1 %* để thu được các dung dịch có nồng độ paracetamol và clorpheniramin maleat tương ứng với nồng độ paracetamol và clorpheniramin maleat trong dung dịch thử.
Xác định hàm lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$ và clorpheniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, bằng phương pháp sắc ký lỏng như phần Định lượng paracetamol và Định lượng clorpheniramin maleat.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, và clorpheniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, 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 dùng và tránh ánh sáng.
Pha động: Hỗn hợp gồm 250 thể tích *methanol (TT)* có chứa 4,6 g/l *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 40 %*, 375 thể tích *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,05 M* và 375 thể tích *dung dịch natri dihydrophosphat 0,05 M*.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương tương với khoảng 0,2 g paracetamol vào bình định mức 10 ml, thêm 8 ml pha động, lắc siêu âm, 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. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Chứa 0,002 % *4-aminophenol (TT)* và 0,002 % paracetamol chuẩn trong pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng dung dịch chứa 0,02 % *4'-cloroacetanilid (TT)* trong *methanol (TT)* bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,00002 % 4'-cloroacetanilid.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm). Cột Zorbax Rx C8 là phù hợp.
Nhiệt độ cột: 35 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 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 dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa 2 pic tương ứng với 4-aminophenol và paracetamol không nhỏ hơn 4,0. Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian bằng 12 lần thời gian lưu của pic paracetamol.
Yêu cầu:
Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn diện tích pic 4-aminophenol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Pic tương ứng với 4'-cloroacetanilid không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (10 ppm). Bất kỳ pic tạp nào khác không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %).

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, điều kiện sắc ký, cách tiến hành như mô tả trong mục Định lượng clorpheniramin maleat.
Dung dịch thử: Lấy 1 viên nghiền thành bột mịn rồi chuyển vào bình định mức 250 ml, thêm 25 ml *methanol (TT)*, siêu âm cho bột phân tán hoàn toàn, thêm 1 ml *acid phosphoric (TT)*, pha loãng với *nước* vừa đủ đến vạch, trộn đều.
Dung dịch chuẩn: Tiến hành như mô tả trong mục Định lượng clorpheniramin maleat. Pha loãng (nếu cần) để có được nồng độ clorpheniramin maleat tương ứng với nồng độ clorpheniramin maleat trong dung dịch thử.
Tính hàm lượng clorpheniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, trong một viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ của clorpheniramin maleat chuẩn.

Định lượng paracetamol
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - methanol - acid acetic băng (79 : 20 : 1), điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg paracetamol chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 4 ml *methanol (TT)*, lắc cho tan hoàn toàn, pha loãng với *dung dịch acid phosphoric 0,1 %* đến định mức, trộn đều.
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 100 mg paracetamol vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 7,5 ml *methanol (TT)*, siêu âm cho bột phân tán hoàn toàn, thêm 0,5 ml *acid phosphoric (TT)*, pha loãng với *nước* đến định mức, trộn đều. Hút 25,0 ml dịch lọc cho vào bình định mức 100 ml, pha loãng với *nước* đến định mức, trộn đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm đến 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic paracetamol không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, có trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_9NO_2$ của paracetamol chuẩn.

Định lượng clorpheniramin maleat
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp *methanol - nước* (60 : 40) có chứa 0,34 g *kali dihydrophosphat (TT)*; 0,3 g *triethylamin hydroclorid (TT)*; 0,15 g *natri laurylsulfat (TT)* và 0,1 ml *acid phosphoric (TT)* trong mỗi 100 ml dung dịch, điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác và hòa tan trong *nước* một lượng clorpheniramin maleat chuẩn để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,8 mg/ml. Tiếp tục pha loãng dung dịch này bằng *dung dịch acid phosphoric 0,1 %* để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 8 µg/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 khoảng 2 mg clorpheniramin maleat vào bình định mức 250 ml, thêm 25 ml *methanol (TT)*, siêu âm cho bột phân tán hoàn toàn, thêm 1 ml *acid phosphoric (TT)*, pha loãng với *nước* vừa đủ đến vạch, trộn đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *silica liên kết với các nhóm phenyl* (5 µm đến 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 214 nm.
Tốc độ dòng: 2 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic clorpheniramin maleat không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng clorpheniramin maleat, $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$, có trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ của clorpheniramin maleat chuẩn.
Đối với viên phải thử độ đồng đều hàm lượng, lấy kết quả định lượng trung bình của 10 viên làm kết quả định lượng.

Bảo quản
Trong bao bì kín, ở nhiệt độ từ 15 °C đến 30 °C.

Loại thuốc
Thuốc giảm đau, kháng histamin.

Hàm lượng thường dùng
500 mg paracetamol; 4 mg hoặc 2 mg clorpheniramin maleat.

VIÊN NÉN PARACETAMOL VÀ CODEIN
Tabellae Paracetamoli et Codeini

Là viên nén chứa paracetamol và codein phosphat.
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 paracetamol, $C_8H_9NO_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn

Hàm lượng codein phosphat hemihydrat,
$C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.½H_2O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic paracetamol và pic codein phosphat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Methanol - amoniac (49 : 1).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng khoảng 12 mg codein phosphat cho vào bình chiết, thêm 5 ml *nước*, 1 ml *amoniac (TT)* và 5 ml *methylen clorid (TT)*, lắc 1 min, để yên cho tách lớp, sử dụng lớp dung dịch dưới làm dung dịch thử.
Dung dịch đối chiếu: Pha dung dịch codein phosphat chuẩn và paracetamol chuẩn trong *methylen clorid (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ codein phosphat và paracetamol trong dung dịch thử.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng, lấy bản mỏng ra, để khô tự nhiên và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí và kích thước tương ứng với hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).*
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Xác định hàm lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, và codein phosphat hemihydrat, $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.½H_2O$, bằng phương pháp sắc ký lỏng như phần Định lượng, sử dụng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* để chuẩn bị dung dịch chuẩn gốc codein phosphat và để pha dung dịch chuẩn. Điều chỉnh nồng độ nếu cần bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).*
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, và codein phosphat hemihydrat, $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.½H_2O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Hòa tan 2,04 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong khoảng 950 ml *nước*. Thêm 2 ml *triethylamin (TT)*, điều chỉnh về pH 2,35 bằng *acid phosphoric (TT)*, pha loãng với *nước* thành 1000 ml và trộn đều.
Pha động: Dung dịch đệm - methanol (TT) (92 : 8). Lọc và đuổi khí. Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.
Dung dịch chuẩn gốc codein phosphat: Chuẩn bị dung dịch codein phosphat chuẩn trong pha động có nồng độ chính xác khoảng 0,3 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Chuyển 30 mg, cân chính xác, paracetamol chuẩn và 100*J* ml dung dịch chuẩn gốc codein phosphat, *J* là tỷ lệ lượng ghi trên nhãn (mg) của codein phosphat hemihydrat và lượng ghi trên nhãn của paracetamol (mg) trong một viên, vào bình định mức 100 ml. Pha loãng bằng pha động đến định mức.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 300 mg paracetamol vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 75 ml pha động, siêu âm trong 10 min. Pha loãng bằng pha động đến vạch và trộn đều. Lấy chính xác 5 ml dung dịch này cho vào bình định mức 50 ml. Pha loãng bằng pha động đến vạch và trộn đều.
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 214 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 30 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Độ phân giải giữa pic paracetamol và pic codein phosphat không được nhỏ hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 % đối với pic paracetamol và 3,0 % đối với pic codein phosphat.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, và hàm lượng codein phosphat hemihydrat, $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.½H_2O$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_9NO_2$ của paracetamol chuẩn, hàm lượng $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.½H_2O$ của codein phosphat chuẩn.

Độ đồng đều hàm lượng codein phosphat
Chế phẩm có lượng codein phosphat dưới 60 mg trong một viên thì phải đạt yêu cầu về "Độ đồng đều hàm lượng" đối với codein phosphat (Phụ lục 11.2).
Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, dung môi hòa tan, dung dịch chuẩn: Như mô tả trong mục Định lượng.
Dung dịch thử: Lấy 1 viên nghiền thành bột mịn rồi chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 75 ml pha động, siêu âm trong 10 min. Pha loãng bằng pha động đến vạch và lắc đều. Lọc, pha loãng dịch lọc bằng pha động để có nồng độ codein phosphat tương đương với nồng độ codein phosphat trong dung dịch chuẩn.
Điều kiện sắc ký và cách tiến hành: Như mô tả trong mục Định lượng.
Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn và dựa vào hàm lượng $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.½H_2O$ của codein phosphat chuẩn, tính hàm lượng codein phosphat hemihydrat $C_{18}H_{21}NO_3.H_3PO_4.½H_2O$ có trong viên.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng ở nhiệt độ 15 °C đến 30 °C.

Loại thuốc
Giảm đau, hạ sốt.

Hàm lượng thường dùng
300 mg paracetamol, 60 mg codein phosphat;
600 mg paracetamol, 60 mg codein phosphat;
500 mg paracetamol, 30 mg codein phosphat;
500 mg paracetamol, 15 mg codein phosphat.

VIÊN NÉN PARACETAMOL VÀ IBUPROFEN
Tabellae Paracetamoli et Ibuprofeni

Là viên nén chứa paracetamol và ibuprofen.
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 paracetamol, $C_8H_9NO_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

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:

Dung dịch thử: Lấy một phần môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn paracetamol: Cân chính xác khoảng 36 mg paracetamol chuẩn cho vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ, thêm môi trường hòa tan vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn ibuprofen: Cân chính xác khoảng 44 mg ibuprofen chuẩn cho vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ, thêm môi trường hòa tan vừa đủ đến vạch. Pha loãng (nếu cần) một thể tích dung dịch thu được bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ ibuprofen tương ứng với dung dịch thử.

Xác định hàm lượng paracetamol và ibuprofen hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với các điều kiện sắc ký như mô tả trong mục Định lượng.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, và 75 % (Q) lượng ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, 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 acid phosphoric 0,01 % (60 : 40), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn paracetamol: Cân chính xác khoảng 32,5 mg paracetamol chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 80 ml pha động, lắc siêu âm 15 min, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn ibuprofen: Cân chính xác một lượng khoảng 40 mg ibuprofen chuẩn cho vào bình định mức 100 ml thêm khoảng 80 ml pha động, lắc siêu âm 15 min, thêm pha động đến vạch, lắc đều. Pha loãng (nếu cần) một thể tích dung dịch thu được bằng pha động để thu được một dung dịch có nồng độ ibuprofen tương ứng với dung dịch thử.

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 khoảng 325 mg paracetamol cho vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 80 ml pha động, lắc siêu âm 15 min, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng pha động.

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 220 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký lần lượt với các dung dịch chuẩn và thử. Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn và hàm lượng của các chất chuẩn, tính hàm lượng phần trăm paracetamol, $C_8H_9O_2N$, và ibuprofen, $C_{13}H_{18}O_2$, có trong chế phẩm.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

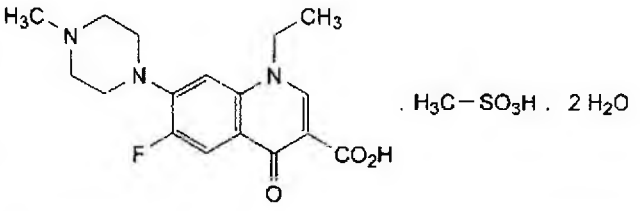
Hạ nhiệt giảm đau.

Hàm lượng thường dùng

325 mg paracetamol và 400 mg ibuprofen;
325 mg paracetamol và 200 mg ibuprofen;
325 mg paracetamol và 100 mg ibuprofen.

PEFLOXACIN MESILAT

Pefloxacini mesilas



$C_{18}H_{24}FN_3O_6S.2H_2O$ P.t.l: 465,5

Pefloxacin mesilat là acid 1-ethyl-6-fluoro-7-(4-methyl piperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic methansulphonat dihydrat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{18}H_{24}FN_3O_6S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột mịn màu trắng hay gần như trắng.

Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong methylen clorid.

Định tính

A. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *nước*, thêm 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Điều chỉnh đến pH 7,4 ± 0,1 bằng *acid phosphoric (TT)*, lắc hai lần, mỗi lần với 30 ml *methylen clorid (TT)*. Gộp lớp dung môi hữu cơ và làm khô bằng *natri sulfat khan (TT)*. Bốc hơi tới khô, đo phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được bằng phương pháp tạo đĩa halid với *kali bromid (TT)*. Phổ hấp thụ hồng ngoại thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cắn thu được từ pefloxacin mesilat được chuẩn bị tương tự như mẫu thử.

B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Nước - amoniac - butanol - aceton (5 : 10 : 20 : 65).
Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 1 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 60 mg *acid methansulfonic (TT)* 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 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và để khô ngoài không khí, sau đó phun *dung dịch đỏ tía bromocresol 0,04 %* trong *ethanol 50 % (TT)* được điều chỉnh đến pH 10 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính thu được 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, hình dạng và màu sắc.

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 10,0 ml với cùng dung môi.
Sau khi pha 1 h, dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu số II (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu số 3 của dãy dung dịch màu đối chiếu phù hợp nhất (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 10 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)*, dung dịch thu được phải có pH từ 3,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - dung dịch A - thiodiethylen glycol (30 : 70 : 0,2).
Dung dịch A: Hòa tan 2,70 g *cetyltrimethylamoni bromid (TT)* và 6,18 g *acid boric (TT)* trong 900 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 8,3 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml. *Dung dịch thử:* Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg tạp chất B chuẩn của pefloxacin trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Hút 1,0 ml dung dịch thu được và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Dùng 2,0 ml dung dịch thu được hòa tan toàn bộ lượng chất chuẩn có trong lọ tạp chất C chuẩn của pefloxacin.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg tạp chất A chuẩn của norfloxacin (tạp chất F) trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Hút 1,0 ml dung dịch thu được pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 6 mm) được nhồi *octadecylsilyl vinyl polymer dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 258 nm và 273 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Thời gian chạy sắc ký bằng 4 lần thời gian lưu của pefloxacin (khoảng 60 min).
Thời gian lưu tương đối và hệ số hiệu chỉnh:

	Thời gian lưu tương đối khoảng	Hệ số hiệu chỉnh
Tạp chất E	0,2	-
Tạp chất D	0,3	-
Tạp chất A	0,5	-
Tạp chất G	0,8	1,4
Pefloxacin	1	-
Tạp chất C	1,7	2,4
Tạp chất B	1,8	-
Tạp chất H	2,4	1,8
Tạp chất F	3,5	-

Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1) ở bước sóng 273 nm, độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic tạp chất C không được nhỏ hơn 1,5.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2). Trên sắc ký đồ của dung dịch thử ở bước sóng 258 nm, tính hàm lượng phần trăm các tạp chất C, F, G và H dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) ở bước sóng 258 nm (chuẩn ngoại) sử dụng các hệ số hiệu chỉnh ghi ở bảng trên.
Từ sắc ký đồ của dung dịch thử ở bước sóng 273 nm, tính hàm lượng phần trăm các tạp chất A, B, D, E và các tạp chất khác áp dụng phương pháp chuẩn hóa.
Giới hạn:
Tạp chất A, B, D, E và các tạp chất khác phát hiện ở bước sóng 273 nm, và các tạp chất C, F, G, H phát hiện ở bước sóng 258 nm: mỗi tạp chất không được quá 0,5 % và không có quá 3 tạp chất có hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,5 %.
Tổng hàm lượng các tạp chất: Không được quá 1,0 %.
Bỏ qua các pic tạp chất phát hiện ở bước sóng 273 nm có diện tích nhỏ hơn 0,0005 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid 1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (norfloxacin),
Tạp chất B: Acid 6-cloro-1-ethyl-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (hợp chất clor tương tự pefloxacin),
Tạp chất E: 1-ethyl-6-fluoro-7-(4-methylpiperazin-1-yl)quinolin-4(1*H*)-on (pefloxacin decarboxy hóa),
Tạp chất C: Acid 1-ethyl-6-fluoro-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic (isopefloxacin),
Tạp chất D: 4-(3-carboxy-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro quinolin-7-yl)-1-methylpiperazin 1-oxyd (pefloxacin *N*-oxyd),
Tạp chất F: Acid 7-cloro-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro quinolin-3-carboxylic (tạp chất A của norfloxacin),

Tạp chất G: Ethyl 7-cloro-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro quinolin-3-carboxylat (ester *N*-ethyl),
Tạp chất H: Acid 5-cloro-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro quinolin-3-carboxylic (acid iso-*N*-ethyl).

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 5. Dùng 10,0 ml *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Từ 7,0 % đến 8,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 50,0 mg chế phẩm và hỗn hợp dung môi gồm 10 thể tích *methanol (TT)* và 50 thể tích *methylen clorid (TT)*.

Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 15,0 ml *acid acetic khan (TT)* và thêm 75,0 ml *anhydrid acetic (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 21,48 mg $C_{18}H_{24}FN_3O_6S$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm quinolon.

VIÊN NÉN PEFLOXACIN MESYLAT
Tabellae Pefloxacini mesylati

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa pefloxacin mesylat. 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 pefloxacin, $C_{17}H_{20}FN_3O_3$, từ 93,0 % đến 107,0 % 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: Nước - amoniac - butanol - aceton (5 : 10 : 20 : 65).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 400 mg pefloxacin trong 10 ml *nước*, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 60 mg *acid methansulfonic (TT)* 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 15 cm. Lấy bản sắc ký để khô ngoài không khí, sau đó phun *dung dịch đỏ tía bromocresol 0,04 % trong ethanol 50 % (TT)* được điều chỉnh đến pH 10 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính thu được 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, hình dạng và màu sắc.
B. 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 pefloxacin mesylat 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 hydrocloric 0,1 M (TT).*
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ pefloxacin khoảng 4 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 277 nm với mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng pefloxacin, $C_{17}H_{20}FN_3O_3$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch pefloxacin mesylat chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng pefloxacin 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, điều kiện sắc ký tiến hành như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Lấy 20 viên (loại bỏ lớp bao phim nếu cần), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên thích hợp, hòa trong pha động và lọc để được dung dịch có nồng độ pefloxacin khoảng 0,2 mg/ml.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động.
Cách tiến hành :
Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ không dưới 25 % thang đo.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử trong khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic chính.
Giới hạn: Diện tích của bất kỳ pic phụ nào trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %) và tổng diện tích của toàn bộ các pic phụ không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,55 % - dung dịch tetrabutylamoni bromid 1,61 % - acetonitril (80 : 8 : 9). Điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid phosphoric (TT).*

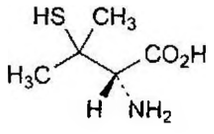
Dung dịch chuẩn: Cân và hòa tan pefloxacin mesylat chuẩn trong pha động để được dung dịch có nồng độ pefloxacin chính xác khoảng 0,002 %.
Dung dịch thử: Lấy 20 viên chế phẩm (loại bỏ lớp bao phim nếu cần), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 100 mg pefloxacin vào bình định mức 200 ml, lắc kỹ với *nước* và thêm *nước* vừa đủ đến vạch, trộn đều, lọc. Pha loãng 2,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml với pha động.
Dung dịch phân giải: Hỗn hợp dung dịch có chứa pefloxacin chuẩn 0,002 % và norfloxacin chuẩn 0,002 % trong pha động.
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 273 nm.
Nhiệt độ cột: 40 °C.
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 với dung dịch phân giải, ghi sắc ký đồ, thứ tự rửa giải là norfloxacin tiếp đến pefloxacin. Độ phân giải giữa hai pic pefloxacin và norfloxacin không được nhỏ hơn 5,0.
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic pefloxacin trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng pefloxacin, $C_{17}H_{20}FN_3O_3$, có trong viên dựa vào diện tích pic đáp ứng của pefloxacin mesylat trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{17}H_{20}FN_3O_3$ có trong pefloxacin mesylat chuẩn.

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

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm quinolon.

Hàm lượng
Viên nén 400 mg tính theo pefloxacin.

PENICILAMIN
Penicillaminum



$C_5H_{11}NO_2S$ P.t.l: 149,2

Penicilamin là acid (2*S*)-2-amino-3-methyl-3-sulfanylbutanoic, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_5H_{11}NO_2S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. 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, D.
Nhóm II: A, C, D.
A. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong hỗn hợp 0,5 ml *acid hydrocloric (TT)* và 4 ml *aceton (TT)* ấm, làm nguội trong nước đá và tạo tủa kết tinh bằng cách cọ đũa thủy tinh vào thành ống nghiệm. Tủa trắng tạo thành. Lọc chân không lấy tủa, rửa tủa bằng *aceton (TT)*, làm khô tủa bằng cách hút chân không. Dung dịch 1 % tủa trong *nước* là hữu tuyến.
B. Trong phép thử Tạp chất A, pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải có thời gian lưu và diện tích tương tự thời gian lưu và diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - butanol (18 : 18 : 72).
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 4 ml *nước*
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg penicilamin chuẩn trong 4 ml *nước*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 10 cm. Lấy bản mỏng ra và làm khô bằng cách sấy ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Để bản mỏng trong bình bão hòa hơi iod trong 5 min đến 10 min. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử 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.
D. Hòa tan 40 mg chế phẩm trong 4 ml *nước* và thêm 2 ml *dung dịch acid phosphotungstic (TT)*. Để yên 5 min, dung dịch xuất hiện màu xanh dương.

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 25 ml bằng cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu số 6 của dãy dung dịch màu đối chiếu phù hợp nhất (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 10 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)*. pH của dung dịch thu được phải từ 4,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng
Từ -61,0° đến -65,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Các chất hấp thụ ánh sáng tử ngoại
Không được quá 0,5 % acid peniloic.
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng 268 nm không được lớn hơn 0,07.

Tạp chất A
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.
Pha động: Pha dung dịch chứa *natri edetat (TT)* 0,01 % và *acid methansulfonic (TT)* 0,2 % trong *nước*.
Dung dịch thử: Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40 mg penicilamin chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20,0 mg penicilamin disulfid chuẩn (tạp chất A) trong pha động 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 pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 220 nm.
Tốc độ dòng: 1,7 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Thời gian lưu tương đối của tạp chất A so với penicilamin (thời gian lưu khoảng 6 min) khoảng 1,8.
Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic penicilamin và pic tạp chất A ít nhất là 4,0.
Giới hạn:
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử: Diện tích pic của tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %).

Tạp chất B
Không được quá 0,1 phần triệu.
Tiến hành trong môi trường không có penicilin và với các thiết bị chuyên dụng cho phép thử. Tiệt trùng dụng cụ ở 180 °C trong 3 h và các dung dịch đệm ở 121 °C trong 20 min trước khi dùng.
Dung dịch thử (1): Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong 8 ml *dung dịch đệm pH 2,5 (TT)* và thêm 8 ml *ether (TT)*. Lắc mạnh trong 1 min. Gạn lấy lớp ether. Tiếp tục chiết với ether một lần nữa, gộp dịch chiết ether. Thêm 8 ml *dung dịch đệm pH 2,5 (TT)* vào dịch chiết ether và lắc 1 min. Để yên cho tách lớp và gạn cẩn thận lấy lớp trên sao cho loại bỏ hoàn toàn được lớp nước (*penicilin không bền ở pH 2,5 vì vậy cần thực hiện toàn bộ thao tác chiết trong vòng 6 đến 7 min*). Thêm 8 ml *dung dịch đệm phosphat pH 6,0 (TT_2)* vào lớp ether, lắc 5 min, để tách lớp và gạn lấy lớp nước, kiểm tra pH dung dịch phải bằng 6,0.
Dung dịch thử (2): Thêm 20 µl *dung dịch penicilinas (TT)* vào 2 ml dung dịch thử (1) và ủ ấm ở 37 °C trong 1 h.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg *benzylpenicilin natri (TT)* trong 500 ml *dung dịch đệm phosphat pH 6,0 (TT_2)*. Pha loãng 0,25 ml dung dịch thu được thành 200,0 ml bằng *dung dịch đệm pH 2,5 (TT)*. Lấy 8 ml dung dịch thu được và tiến hành quy trình chiết như với dung dịch thử (1).
Dung dịch đối chiếu (2): Thêm 20 µl *dung dịch penicilinase (TT)* vào 2 ml dung dịch đối chiếu (1) và ủ ấm ở 37 °C trong 1 h.
Dung dịch mẫu trắng: Tiến hành như chuẩn bị dung dịch thử (1) nhưng không có chế phẩm.
Đun chảy môi trường dinh dưỡng có công thức dưới đây và cấy vào môi trường chủng vi khuẩn *Kocuria rhizophila* (ATCC 9341) ở nhiệt độ thích hợp để thu được nồng độ 5×10^4 vi khuẩn trong 1 ml môi trường, nồng độ chủng vi khuẩn có thể thay đổi miễn là thu được độ nhạy mong muốn và vòng vô khuẩn rõ ràng, sắc nét, có đường kính phù hợp. Đổ môi trường đã cấy chủng vào 5 đĩa petri đường kính 10 cm để tạo thành lớp môi trường có độ dày từ 2 mm đến 5 mm. Có thể đổ môi trường 2 lớp, trong đó chỉ có lớp môi trường phía trên được cấy chủng. Bảo quản các đĩa petri sao cho vi khuẩn không phát triển thêm hoặc bị chết đi và bề mặt của môi trường khô trước khi sử dụng. Với mỗi đĩa petri, đặt 5 ống trụ bằng thép không gỉ có đường kính trong 6 mm lên bề mặt môi trường theo đường tròn đồng tâm với đĩa petri và có bán kính 25 mm. Với mỗi đĩa petri, nhỏ vào mỗi ống trụ 0,15 ml dung dịch thử (1) và (2), dung dịch đối chiếu (1) và (2) và mẫu trắng. Ủ ở 30 °C trong ít nhất 24 h. Đo đường kính vòng vô khuẩn tạo thành bằng thiết bị đo có độ chính xác ít nhất 0,1 mm.
Phép thử chỉ có giá trị nếu dung dịch đối chiếu (1) có vòng vô khuẩn rõ ràng, dung dịch đối chiếu (2) và mẫu trắng không có vòng vô khuẩn. Nếu dung dịch thử (1) có vòng vô khuẩn và dung dịch thử (2) không có vòng vô khuẩn, có nghĩa vòng vô khuẩn này do penicilin trong dung dịch thử (1) tạo ra. Trong trường hợp này, đường kính vòng vô khuẩn trung bình của dung dịch thử (1) của 5 đĩa petri phải nhỏ hơn đường kính vòng vô khuẩn trung bình của dung dịch đối chiếu (1) trong cùng điều kiện.
Môi trường dinh dưỡng (pH 6,0)

Pepton	5,0 g
Cao nấm men	1,5 g
Cao thịt	1,5 g
Natri clorid	3,5 g
Thạch	15,0 g
Nước cất	1000 ml

Ghi chú:
Tạp chất B: penicilin.

Thủy ngân
Không được quá 10 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Thêm vào 1,00 g chế phẩm 10 ml *nước* và 0,15 ml *acid percloric (TT)* và lắc tròn đến khi hòa tan hoàn toàn. Thêm 1,0 ml *dung dịch amoni*

pyrolidindithiocarbamat 1 % (TT) đã được rửa 3 lần, mỗi lần bằng cùng thể tích *methyl isobutyl keton (TT)*, rửa ngay trước khi dùng. Trộn đều và thêm 2 ml *methyl isobutyl keton (TT)* và lắc trong 1 min. Pha loãng thành 25,0 ml bằng *nước* và để yên cho tách lớp, gạn lấy lớp methyl isobutyl keton.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng *thủy ngân oxyd vàng (TT)* tương đương với 0,108 g HgO trong một thể tích nhỏ nhất *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và pha loãng thành 1000,0 ml bằng *nước* (dung dịch thu được có nồng độ 100 phần triệu Hg). Chuẩn bị dung dịch đối chiếu tương tự như dung dịch thử nhưng thay chế phẩm bằng một thể tích thích hợp dung dịch chứa 100 phần triệu Hg.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 254 nm, dùng đèn cathod rỗng thủy ngân làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Điều chỉnh thiết bị về 0 bằng lớp methyl isobutyl keton thu được bằng cách chuẩn bị một mẫu trắng như với dung dịch thử nhưng không có chế phẩm.

Kim loại nặng

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

Lấy 12 ml dung dịch S tiến hành theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 2 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; 60 °C trong chân không áp suất không quá 0,67 kPa, phosphor pentoxyd).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,1000 g chế phẩm trong 30 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 14,92 mg $C_5H_{11}NO_2S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Tác nhân tạo phức, giải độc kim loại.

Chế phẩm

Viên nén.

PEPSIN

Pepsinum

Pepsin là chế phẩm dạng bột chứa men tiêu protein, lấy từ niêm mạc còn tươi của dạ dày lợn, trâu, bò hoặc cừu, tác dụng trong môi trường acid (pH từ 1 đến 5), phải có hoạt lực không ít hơn 0,5 đơn vị trong 1 mg, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Động vật lấy bột pepsin phải đáp ứng các yêu cầu về sức khỏe động vật phù hợp sử dụng cho người và yêu cầu của cơ quan có thẩm quyền.

Phải chỉ ra phương pháp đã dùng để loại bỏ sự nhiễm virus hay các tác nhân gây nhiễm khác.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc vô định hình màu trắng hay vàng nhạt, hút ẩm. Tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %. Dung dịch trong nước có thể hơi đục lờ và có phản ứng acid nhẹ.

Định tính

Trong cối sứ cho 30 mg *fibrin xanh (TT)*, tạo hỗn dịch với 20 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*. Lọc hỗn dịch và rửa giấy lọc với *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* cho đến khi dịch lọc không màu. Chọc thủng giấy lọc và rửa fibrin xanh qua lỗ thủng vào một bình nón bằng 20 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*. Lắc hỗn hợp này trước khi dùng. Hòa tan một lượng chế phẩm không ít hơn 20 đơn vị hoạt lực trong 2 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và điều chỉnh đến pH 1,6 ± 0,1 (dung dịch thử). Cho vào hai ống nghiệm, mỗi ống 4 ml hỗn dịch fibrin được điều chế ở trên. Thêm vào một ống 1 ml dung dịch thử và ống còn lại 1 ml *nước* (mẫu trắng). Trộn đều các ống và cho vào nồi cách thủy ở 25 °C, lắc nhẹ trong 15 min. Dung dịch mẫu trắng không có màu và dung dịch thử phải có màu xanh.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(0,500 g; phosphor pentoxyd; áp suất không quá 0,7 kPa; 60 °C; 4 h).

Giới hạn nhiễm khuẩn

Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không quá 10^3 CFU/g.

1,0 g chế phẩm không được có *Escherichia coli* và 10 g chế phẩm không được có *Salmonella* (Phụ lục 13.6).

Định lượng

Hoạt lực của pepsin được xác định bằng cách so sánh lượng peptid không bị tủa bởi *dung dịch acid tricloroacetic (TT)* và được định lượng bằng cách sử dụng *thuốc thử phosphomolibdotungstic (TT)*, giải phóng từng phút từ cơ chất là dung dịch hemoglobin, với lượng peptid giải phóng từ pepsin đối chiếu với cùng cơ chất và cùng điều kiện.

Tránh lắc và làm sủi bọt các dung dịch thử và dung dịch chuẩn trong quá trình định lượng.

Dung dịch thử: Chuẩn bị ngay trước khi dùng một dung dịch chế phẩm chứa 0,5 đơn vị/ml trong *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*. Trước khi pha loãng đến thể tích cần thiết điều chỉnh đến pH 1,6 ± 0,1 nếu cần bằng *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị dung dịch pepsin chuẩn chứa 0,5 đơn vị/ml trong *dung dịch acid hydrocloric* loãng *(TT)*. Trước khi pha loãng điều chỉnh đến pH 1,6 ± 0,1 nếu cần bằng *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*.

Chỉ pha trong vòng 15 min trước khi dùng. Chuẩn bị các cặp ống nghiệm T, T_b, S_1, S_{1b}, S_2, S_{2b}, S_3, S_{3b} và ống B.

Thêm *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* vào các ống nghiệm như sau:

B: 1,0 ml

S_1 và S_{1b}: 0,5 ml

S_2, S_{2b}, T, và T_b: 0,25 ml

Thêm dung dịch đối chiếu vào các ống nghiệm như sau:

S_1 và S_{1b}: 0,5 ml

S_2 và S_{2b}: 0,75 ml

S_3 và S_{3b}: 1,0 ml

Thêm 0,75 ml dung dịch thử vào ống nghiệm T và T_b.

Thêm 10,0 ml *dung dịch acid tricloroacetic (TT)* vào các ống S_{1b}, S_{2b}, S_{3b}, T_b và B. Trộn đều.

Đặt các ống nghiệm và *dung dịch hemoglobin (TT)* trong cách thủy ở nhiệt độ 25 °C ± 0,1 °C. Khi nhiệt độ đã cân bằng, thêm 5,0 ml *dung dịch hemoglobin (TT)* vào ống nghiệm B, S_{1b}, S_{2b}, S_{3b} và T_b. Trộn đều. Thêm 5,0 ml *dung dịch hemoglobin (TT)* lần lượt và cách nhau 30 s vào ống nghiệm S_1, S_2, S_3 và T. Trộn đều ngay sau mỗi lần thêm.

Đúng 10 min sau khi thêm *dung dịch hemoglobin (TT)* dừng phản ứng bằng cách thêm 10,0 ml *dung dịch acid tricloroacetic (TT)* vào ống S_1, S_2, S_3 và T mỗi lần cách nhau 30 s. Trộn đều.

Lọc các ống nghiệm (thử và trắng) qua giấy lọc thích hợp đã được rửa trước bằng *dung dịch acid tricloroacetic 5 % (TT)* sau đó là *nước* và làm khô. Bỏ 5 ml dịch lọc đầu. Lấy 3,0 ml mỗi dịch lọc riêng biệt vào ống nghiệm chứa 20 ml *nước*. Trộn đều.

(Giấy lọc thích hợp là giấy lọc đáp ứng các phép thử sau: Lọc 5 ml *dung dịch acid tricloroacetic 5 % (TT)* qua một giấy lọc trắng, tròn, đường kính 7 cm. Độ hấp thụ của dịch lọc ở 275 nm (Phụ lục 4.1), dùng *dung dịch acid tricloroacetic 5 % (TT)* không lọc làm mẫu trắng, phải ít hơn 0,04).

Toàn bộ quá trình trên được ghi ở Bảng A.

Thêm vào mỗi ống nghiệm 1,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 20 % (TT)* và 1,0 ml *thuốc thử phosphomolybdotungstic (TT)* bắt đầu từ các ống trắng sau là các ống thử theo thứ tự như trên.

Sau 15 min đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch S_1, S_2, S_3, S_{1b}, S_{2b}, S_{3b}, T và T_b ở bước sóng 540 nm dùng dịch lọc của ống B làm mẫu trắng.

Hiệu chỉnh độ hấp thụ của dịch lọc từ ống S_1, S_2, S_3 bằng cách lấy độ hấp thụ đo được trừ đi độ hấp thụ dịch lọc S_{1b}, S_{2b}, S_{3b} theo thứ tự.

Vẽ đường cong chuẩn giữa độ hấp thụ đã tính và hoạt lực dung dịch đối chiếu đã dùng.

Xác định hoạt lực của chế phẩm dùng độ hấp thụ của dung dịch thử (T - T_b) từ đường cong chuẩn và tính toán độ pha loãng.

Bảo quản

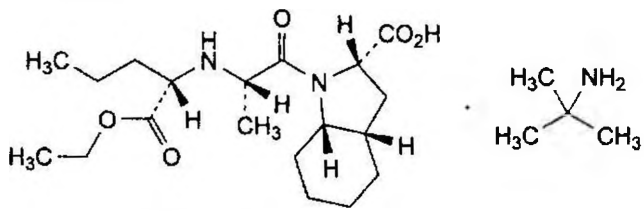
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng và ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Bảng A

	Ống nghiệm								
	S_1	S_{1b}	S_2	S_{2b}	S_3	S_{3b}	T	T_b	B
Dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) (ml)	0,5	0,5	0,25	0,25			0,25	0,25	1,0
Dung dịch đối chiếu (ml)	0,5	0,5	0,75	0,75	1,0	1,0			
Dung dịch thử (ml)							0,75	0,75	
Dung dịch acid tricloroacetic (TT) (ml)		10,0		10,0		10,0		10,0	10,0
Trộn		+		+		+		+	+
Trong cách thủy ở 25 °C	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Dung dịch hemoglobin (TT) (ml)		5,0		5,0		5,0		5,0	5,0
Trộn		+		+		+		+	+
Dung dịch hemoglobin (TT) (ml)	5,0		5,0		5,0		5,0		
Trộn	+		+		+		+		
Trong cách thủy ở 25 °C 10 min	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Dung dịch acid tricloroacetic (TT) (ml)	10,0		10,0		10,0		10,0		
Trộn	+		+		+		+		
Lọc	+	+	+	+	+	+	+	+	+

PERINDOPRIL *tert*-BUTYLAMIN

tert-Butylamini Perindoprilum
Perindopril Erbumin



$C_{19}H_{32}N_2O_5.C_4H_{11}N$ P.t.l: 441,6

Perindopril *tert*-butylamin là 2-methylpropan-2-amin (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(ethoxycarbonyl)butyl] amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indol-2-carboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{19}H_{32}N_2O_5.C_4H_{11}N$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, hút ẩm nhẹ. Có tính chất đa hình.

Dễ tan trong nước và ethanol 96 %, tan hoặc hơi tan trong diclorometan.

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 perindopril *tert*-butylamin chuẩn. Nếu so sánh phổ có sự khác nhau thì hòa tan mẫu thử và mẫu đối chiếu riêng biệt trong *diclorometan (TT)*, bay hơi đến khô và dùng cắn để đo phổ mới.

B. Trên sắc ký đồ thu được từ phép thử Tạp chất A, dung dịch thử cho một vết có R_f tương ứng với vết có R_f lớn hơn trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (*tert*-butylamin).

C. Góc quay cực riêng: Từ -66° đến -69°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất A

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

Bản mỏng: *Silica gel G.*

Dung môi khai triển: *Acid acetic băng - toluen - methanol* (1 : 40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hoà tan 5 mg tạp chất A chuẩn của perindopril trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml với *methanol (TT).*

Dung dịch đối chiếu (3): Thêm 5 ml dung dịch đối chiếu (1) vào 5 ml *dung dịch 1,1 dimethylethylamin 2 % trong methanol (TT).*

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch đối chiếu (3). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô trong luồng không khí ấm sau đó đặt vào bình bão hòa hơi iod trong ít nhất 20 h. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ vết nào tương ứng với vết tạp chất A thì không được đậm hơn vết tương ứng trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho 2 vết tách riêng biệt.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*S*,3a*S*,7a*S*)-octahydro-1*H*-indol-2-carboxylic.

Tinh khiết đồng phân lập thể

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn đều các dung môi theo thứ tự sau: *Acetonitril - pentanol - dung dịch natri heptansulfonat 0,15 % đã điều chỉnh đến pH 2,0 bằng hỗn hợp đồng thể tích acid percloric (TT) và nước* (21,7 : 0,3 : 78).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *ethanol 96 % (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 100,0 ml với *ethanol 96 % (TT).* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg chất chuẩn perindopril dùng cho thử tinh khiết đồng phân lập thể (chứa tạp chất I) trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *octadecylsilyl silica gel hình cầu loại dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột và đoạn trước cột 30 cm: 50 °C

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thời gian cân bằng: Ít nhất 4 h.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu. Thời gian chạy sắc ký bằng 1,5 lần thời gian lưu của perindopril.

Định tính các pic tạp chất: Dựa vào sắc ký đồ cung cấp kèm theo chất chuẩn perindopril dùng cho thử tinh khiết đồng phân lập thể và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất I. Thời gian lưu tương đối của pic tạp chất I so với pic perindopril (thời gian lưu khoảng 100 min) là 0,9.

Tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) tương tự sắc ký đồ cung cấp kèm theo chất chuẩn perindopril dùng cho thử tinh khiết đồng phân lập thể. Tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất bằng 3 đối với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Tỉ số đỉnh – hõm (H_p/H_v) ít nhất bằng 3, trong đó H_p là chiều cao của đỉnh pic tạp chất I và H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất I và pic perindopril trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Yêu cầu: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic tương ứng với tạp chất I không được lớn hơn diện tích pic

chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (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 (1) (0,1 %).
Bỏ qua các pic có thời gian lưu tương đối so với perindopril nhỏ hơn 0,6 hoặc lớn hơn 1,4.
Ghi chú:
Tạp chất I: Acid (2*RS*,3a*RS*,7a*RS*)-1-[(2*RS*)-2-[[(1*SR*)-1-(ethoxycarbonyl)butyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indole-2-carboxylic [(±)-1″-*epi*-perindopril].

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Điều chỉnh *nước* đến pH 2,5 bằng hỗn hợp đồng thể tích *acid percloric (TT)* và *nước*.
Pha động B: Dung dịch acid percloric 0,03 % (tt/tt) trong *acetonitril* (TT_1).
Pha các dung dịch sau và dùng ngay sau khi pha hoặc duy trì ở nhiệt độ dưới 10 °C.
Dung dịch thử: Hòa tan 60 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 3 mg chất chuẩn perindopril dùng cho định tính pic (chứa các tạp B, E, F, H và K) trong 1 ml pha động A.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động A.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml bằng pha động A.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel hình cầu loại dùng cho sắc ký* (5 µm), có kích thước lỗ xốp 15 nm.
Nhiệt độ cột và đoạn trước cột: 60 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 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 – (5 - t)	95	5
(5 - t) – (60 - t)	95 → 40	5 → 60
(60 - t) – (65 - t)	40 → 95	60 → 5

Giai đoạn đẳng dòng mô tả ở đây áp dụng cho hệ thống sắc ký có thể tích lưu trú (D) là 2 ml. Nếu D khác 2 ml, điều chỉnh thời gian gradient theo giá trị *t* được tính bằng công thức sau:

$$\frac{D - 2}{\text{Tốc độ dòng}}$$

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu. Định tính các pic tạp chất: dựa vào sắc ký đồ cung cấp kèm theo chất chuẩn perindopril dùng cho thử định tính pic và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) để xác định các pic tạp chất B, E, F, H và K.
Thời gian lưu tương đối so với perindopril (thời gian lưu khoảng 25 min): Tạp chất B khoảng 0,68; tạp chất K khoảng 0,72; tạp chất E khoảng 1,2; tạp chất F khoảng 1,6; tạp chất H khoảng 1,8 (có thể phân tách ra 1 hoặc 2 pic).
Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỉ số đỉnh – hõm (H_p/H_v) ít nhất bằng 3, trong đó H_p là chiều cao của đỉnh pic tạp chất B và H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất B và pic tạp chất K.
Yêu cầu: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E không được lớn hơn 0,8 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).
Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).
Tạp chất F, H: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).
Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).
Tổng diện tích của pic các tạp chất: Không được quá 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất B: Acid (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-carboxybutyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indol-2-carboxylic (perindoprilat),
Tạp chất E: Acid (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-[(1-methylethoxy)carbonyl]butyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indol-2-carboxylic,
Tạp chất F: Ethyl (2*S*)-2-[(3*S*,5a*S*,9a*S*,10a*S*)-3-methyl-1,4-dioxodecahydropyrazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-yl]pentanoat,
Tạp chất H: Acid (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-[(5*RS*)-3-cyclohexyl-2-(cyclohexylimino)-4-oxo-5-propylimidazolidin-1-yl]propanoyl] octahydro-1*H*-indol-2-carboxylic,
Tạp chất K: (3*S*,5a*S*,9a*S*,10a*S*)-3-methyldecahydropyrazino[1,2-*a*]indol-1,4-dion.

Nước
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,50 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 0,160 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 22,08 mg $C_{23}H_{43}N_3O_5$.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Ức chế men chuyển angiotensin.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN PERINDOPRIL *tert*-BUTYLAMIN
Tabellae tert-Butylamini perindoprilum

Là viên nén chứa perindopril *tert*-butylamin.
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 perindopril *tert*-butylamin,
$C_{19}H_{32}N_2O_5.C_4H_{11}N$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lấy một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 50 mg perindopril *tert*-butylamin, thêm 10 ml *dicloromethan (TT)*, lắc siêu âm khoảng 2 min để hòa tan và ly tâm trong 5 min. Gạn lấy dịch trong và lọc, chiết dịch lọc với 10 ml *nước*. Để yên tách lớp, gạn lấy lớp nước ở trên và rửa bằng *hexan (TT)* 2 lần, mỗi lần 10 ml. Bay hơi lớp nước trên cách thủy đến khô và sấy cắn ở 60 °C dưới áp suất không quá 0,7 kPa, chú ý không để nhiệt độ bay hơi và sấy lên cao quá. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại của perindopril *tert*-butylamin chuẩn.
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 perindopril *tert*-butylamin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 500 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,05 M (TT)*
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Định lượng dược chất hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao với điều kiện tiến hành như mục Định lượng, thể tích tiêm là 50 µl.
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, pha loãng dịch lọc nếu cần với *dung dịch acid hydrocloric 0,05 M (TT)* để được dung dịch có nồng độ perindopril *tert*-butylamin 0,004 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20,0 mg perindopril *tert*-butylamin chuẩn và chuyển vào bình định mức 250 ml. Thêm khoảng 150 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,05 M (TT)*, lắc siêu âm để hòa tan và thêm cùng dung môi đến định mức, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,05 M (TT)*.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng perindopril *tert*-butylamin, $C_{19}H_{32}N_2O_5.C_4H_{11}N$ 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, điều kiện sắc ký, dung dịch chuẩn và cách tiến hành* thực hiện như mục Định lượng.
Dung dịch thử: Lấy 1 viên, nghiền thành bột mịn rồi chuyển vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml pha động, lắc siêu âm để hòa tan và thêm pha động vừa đủ đến định mức, lắc đều, lọc. Pha loãng nếu cần với pha động để được dung dịch có nồng độ perindopril *tert*-butylamin 0,04 mg/ml.

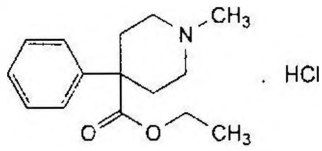
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Acetonitril - nước được điều chỉnh pH đến 2,0 bằng hỗn hợp đồng thể tích acid percloric và nước* (34 : 66).
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20,0 mg perindopril *tert*-butylamin chuẩn và chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm để hòa tan, để nguội và thêm pha động đến vạch, lắc đều. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.
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 20 mg perindopril *tert*-butylamin cho vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động và lắc siêu âm 20 min. Để nguội và thêm pha động vừa đủ 100 ml, lắc đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dung dịch lọc thành 50,0 ml bằng pha động.
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 215 nm.
Tốc độ dòng: 2 ml/min.
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký:
Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic perindopril *tert*-butylamin không được lớn hơn 2,0 %. Hệ số đối xứng pic không lớn hơn 2,0.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng perindopril *tert*-butylamin $C_{19}H_{32}N_2O_5.C_4H_{11}N$ có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{19}H_{32}N_2O_5.C_4H_{11}N$ trong perindopril *tert*-butylamin chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng 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
2 mg, 4 mg và 8 mg.

PETHIDIN HYDROCLORID
Pethidini hydrocloridum



$C_{15}H_{21}NO_2.HCl$ P.t.l: 283,8

Pethidin hydroclorid là ethyl-1-methyl-4-phenyl-piperidin-4-carboxylat hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{15}H_{21}NO_2.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.
Sản xuất: Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm thì qui trình sản xuất phải được thẩm định để chứng minh giới hạn tạp chất B không quá 0,1 phần triệu.

Tính chất
Bột kết tinh trắng. Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong ether.

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 pethidin hydroclorid chuẩn.
B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 187 °C đến 190 °C (Phụ lục 6.7).
C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *ethanol (TT)* và thêm 10 ml *dung dịch acid picric 1 % (TT)*. Tủa tinh thể thu được sau khi rửa với nước và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C chảy trong khoảng 186 °C đến 193 °C. Trộn đều đồng lượng tủa thu được và chế phẩm, xác định điểm chảy của hỗn hợp. Điểm chảy của hỗn hợp phải thấp hơn điểm chảy của tủa ít nhất là 20 °C (Phụ lục 6.7).
D. Thêm 5 ml *nước* vào 5 ml dung dịch S. Dung dịch này cho phản ứng A của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25 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 đỏ methyl (TT)* và 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* vào 10 ml dung dịch S. Dung dịch này màu vàng. Thêm 0,3 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*, dung dịch chuyển sang đỏ.

Tạp chất B
Không được quá 10 phần triệu đối với chế phẩm không dùng pha tiêm.
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A. Hỗn hợp đồng thể tích *dung dịch natri peclorat 4,2 %* và *dung dịch acid phosphoric 1,16 %*, điều chỉnh đến pH 2,0 bằng *triethylamin (TT)*.
Pha động B: Acetonitril (TT).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp *acetonitril - nước* (20 : 80) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch thử (2): Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 20 thể tích *acetonitril (TT)* và 80 thể tích *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp *acetonitril - nước* (20 : 80).
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg tạp chất *A (1-methyl-4-phenylpiperidin)* trong hỗn hợp *acetonitril - nước* (20 : 80) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 12,5 mg tạp chất B *(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridin)* trong hỗn hợp *acetonitril - nước* (20 : 80) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp *acetonitril - nước* (20 : 80).
Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp *acetonitril - nước* (20 : 80).
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi *spherical end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm) với diện tích bề mặt 340 m^2/g, kích thước lỗ 10 nm và chứa 19 % carbon.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 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 như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 15	80 - 75	20 - 25
15 - 31	75 - 55	25 - 45
31 - 40	55	45
40 - 41	55 - 80	45 - 20
41 - 50	80	20

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (4). Thời gian lưu tương đối so với pethidin (khoảng 24 min): Tạp chất B khoảng 0,66, tạp chất A khoảng 0,68.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), tỷ lệ tín hiệu - nhiễu tối thiểu là 10 cho pic đầu tiên và tỷ lệ đỉnh - hõm (H_p/H_v) tối thiểu là 4 trong đó H_p = chiều cao của pic tạp chất B và H_v = chiều

cao của điểm thấp nhất trên đường cong tách pic này từ tạp chất A.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), diện tích pic tương ứng với tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trong dung dịch đối chiếu (4).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành như trong phần Tạp chất B với những thay đổi sau:
Tiến hành sắc ký với 20 µl dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1):
Diện tích pic của bất kỳ tạp chất nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Tổng diện tích pic của các tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

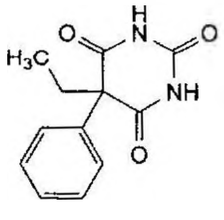
Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 0,220 g chế phẩm trong 50 ml *ethanol (TT)*, thêm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* thêm vào giữa 2 điểm uốn.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 28,38 mg $C_{15}H_{21}NO_2.HCl$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc giảm đau.

PHENOBARBITAL
Phenobarbitalum



$C_{12}H_{12}N_2O_3$ P.t.l: 232,2

Phenobarbital là 5-ethyl-5-phenylpyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{12}H_{12}N_2O_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %. Tạo thành hợp chất tan trong nước với hydroxyd, carbonat kiềm và với amoniac.

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 phenobarbital chuẩn.
B. Xác định điểm chảy (Phụ lục 6.7) của chế phẩm và của hỗn hợp đồng lượng chế phẩm với phenobarbital chuẩn. Điểm chảy của chế phẩm và của hỗn hợp phải ở khoảng 176 °C. Sự khác biệt về điểm chảy của 2 mẫu trên không được quá 2 °C.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Là lớp dưới của hỗn hợp gồm *amoniac - ethanol 96 % - cloroform* (5 : 15 : 80).
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg phenobarbital chuẩn trong *ethanol 96 % (TT)* pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
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 2/3 chiều dài bản mỏng. Quan sát ngay bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu.
D. Phản ứng đặc trưng của barbiturat có hydro ở nhóm NH không bị thay thế (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 4 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* và 6 ml *nước*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu V_6 (Phụ lục 9.3 phương pháp 2).

Giới hạn acid
Đun sôi 1,0 g chế phẩm với 50 ml *nước* trong 2 min, để nguội rồi lọc.
Thêm 0,15 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* vào 10,0 ml dịch lọc, dung dịch có màu vàng cam. Để chuyển sang màu vàng, thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* sử dụng không được quá 0,1 ml.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 6,60 g *natri acetat (TT)* trong 900 ml *nước*, thêm 3 ml *acid acetic băng (TT)*, điều chỉnh đến pH

4,5 bằng *acid acetic băng (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*. Trộn 60 thể tích dung dịch thu được và 40 thể tích *methanol (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong 5,0 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Trộn 1,0 ml dung dịch thử với 20,0 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Trộn 1,0 ml dung dịch thu được với 2,0 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của phenobarbital và 5,0 mg tạp chất B chuẩn của phenobarbital trong 2,0 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động. Trộn 1,0 ml dung dịch thu được với 20,0 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 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 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,1 lần thời gian lưu của phenobarbital.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A và B.
Thời gian lưu tương đối so với phenobarbital (thời gian lưu khoảng 14 min): Tạp chất A khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,3.
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 và pic của tạp chất B ít nhất là 1,5.
Giới hạn:
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).
Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).
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 (1) (0,10 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được 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 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: (5*RS*)-5-ethyl-2,6-diimino-5-henyltetrahydropyrimidin-4(1*H*)-on.
Tạp chất B: (5*RS*)-5-ethyl-6-imino-5-phenyldihydropyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.
Tạp chất C: 5-methyl-5-phenylpyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion.

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 40 ml *ethanol 96 % (TT)* và thêm 20 ml *nước*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm tương đương 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 23,22 mg $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Thuốc an thần nhóm barbiturat.

Chế phẩm
Cồn thuốc, viên nén.

VIÊN NÉN PHENOBARBITAL
Tabellae Phenobarbitali
Viên nén Gardenal, Luminal

Là viên nén chứa phenobarbital.
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 phenobarbital, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lấy một lượng bột viên tương ứng khoảng 60 mg phenobarbital lắc với 50 ml *cloroform (TT)* và lọc. Bốc hơi dịch lọc đến khô rồi sấy khô ở 105 °C trong 2 h. Phổ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn phải phù hợp với phổ hồng ngoại của phenobarbital chuẩn.
B. 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 phenobarbital trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc đến nồng độ thích hợp bằng *đệm borat pH 9,6 (TT)*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 240 nm. So sánh với dung dịch chuẩn có nồng độ

phenobarbital tương đương dung dịch thử pha trong cùng dung môi. Tính hàm lượng phenobarbital hòa tan dựa vào các độ hấp thụ đo được và nồng độ phenobarbital trong dung dịch chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng phenobarbital so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

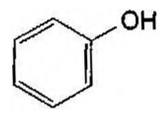
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm pH 4,5: Hòa tan 6,6 g *natri acetat (TT)* và 3,0 ml *acid acetic băng (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 4,5 ± 0,1 bằng *acid acetic băng (TT)*.
Pha động: Dung dịch đệm pH 4,5 - methanol (3 : 2).
Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan cafein chuẩn trong hỗn hợp đồng thể tích *methanol (TT)* và *dung dịch đệm pH 4,5* để có nồng độ cafein khoảng 125 µg/ml.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng chính xác khoảng 20,0 mg phenobarbital chuẩn trong 15,0 ml dung dịch chuẩn nội, lắc siêu âm nếu cần, lọc.
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 20 mg phenobarbital, thêm 15,0 ml dung dịch chuẩn nội, lắc siêu âm trong 15 min, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm đến 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic phenobarbital và chất chuẩn nội không được nhỏ hơn 1,2; hệ số đối xứng của pic phenobarbital và pic chuẩn nội không được lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ các lần tiêm lặp lại không được quá 2,0 %. Thời gian lưu tương đối của cafein khoảng 0,6 và của phenobarbital là 1,0. Có thể điều chỉnh tỷ lệ pha động để đạt điều kiện trên.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng phenobarbital, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{12}H_{12}N_2O_3$ trong phenobarbital chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống co giật và an thần, gây ngủ.

Hàm lượng thường dùng
10 mg, 50 mg, 100 mg.

PHENOL
Phenolum



C_6H_6O P.t.l: 94,1

Phenol phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % C_6H_6O.

Tính chất
Tinh thể hoặc khối kết tinh không màu hay màu hồng nhạt hoặc vàng nhạt, có mùi đặc trưng, dễ chảy lỏng. Tan trong nước, rất tan trong diclorometan, ethanol 96 % và glycerin.

Định tính
A. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 2 ml *dung dịch amoniac 13,5 M (TT)*, phải tan hoàn toàn và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*. Lấy 2 ml dung dịch này, thêm 0,05 ml *dung dịch natri hypoclorit (3 % Cl) (TT)* xuất hiện màu xanh và màu này đậm dần.
B. Lấy 1 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), thêm 10 ml *nước* và 0,1 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*, xuất hiện màu tím và màu này mất đi khi thêm 5 ml *propan-2-ol (TT)*.
C. Lấy 1 ml dung dịch S, thêm 10 ml *nước* và 1 ml *nước brom (TT)* sẽ có tủa màu vàng nhạt.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 15 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu N_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid
Thêm 0,05 ml *dung dịch da cam methyl (TT)* vào 2 ml dung dịch S. Dung dịch phải có màu vàng.

Điểm đông đặc
Không được dưới 39,5 °C (Phụ lục 6.6).

Cắn sau khi bay hơi
Không được quá 0,05 %.
Lấy 5,000 g chế phẩm làm bay hơi đến khô trên cách thủy và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h.

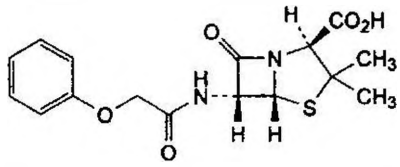
Định lượng
Hòa tan 2,000 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 1000,0 ml với cùng dung môi. Chuyển 25,0 ml dung dịch thu được vào 1 bình thủy tinh có nút mài. Thêm 50,0 ml *dung dịch brom 0,1 N (CĐ)* và 5 ml *acid hydrocloric (TT)*. Đậy bình và để 30 min (thỉnh thoảng lắc), sau đó để yên 15 min nữa. Thêm 5 ml *dung dịch kali iodid 20 % (TT)*, lắc và chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)* cho đến màu vàng nhạt. Thêm 0,5 ml *dung dịch hồ tinh bột*

(TT) và 10 ml *cloroform (TT)*, tiếp tục vừa chuẩn độ vừa lắc mạnh. Song song làm mẫu trắng.
1 ml *dung dịch brom 0,1 N (CĐ)* tương đương với 1,569 mg C_6H_6O.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Sát trùng, bảo quản chống nhiễm khuẩn, chống ngứa.

PHENOXYMETHYLPENICILIN
Phenoxymethylpenicillinum



$C_{16}H_{18}N_2O_5S$ P.t.l: 350,4

Phenoxymethylpenicilin là acid (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(phenoxyacetyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0]heptan-2-carboxylic, được sản xuất bằng cách nuôi cấy chủng *Penicillium notatum* hoặc các chủng cùng họ trong môi trường có chứa tiền chất thích hợp, hay bằng các phương pháp khác. Tổng hàm lượng của phenoxymethylpenicilin và 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin phải từ 95,0 % đến 100,5 %, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, hơi hút ẩm. Rất khó 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, D.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của phenoxymethylpenicilin chuẩn.
B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử pH.
C. Tiến hành sắc ký lớp mỏng theo Định tính các penicilin (Phụ lục 8.2).
D. Phản ứng B trong phép thử Phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin (Phụ lục 8.3).

pH
Từ 2,4 đến 4,0 (Phụ lục 6.2)
Lắc 50 mg chế phẩm trong 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* để tạo thành hỗn dịch.

Góc quay cực riêng
Từ +186° đến +200° tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *butanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan
Không được quá 1,0 %.
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)
Điều kiện sắc ký, dung môi pha mẫu và các dung dịch đối chiếu: Giống như ở phần Định lượng.
Dung dịch thử: Chuẩn bị ngay trước khi dùng. Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch đối chiếu (4), tiến hành sắc ký đẳng dòng với thành phần pha động giống như phần Định lượng cho đến khi pic của phenoxymethylpenicilin được rửa giải ra khỏi cột. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống để thu được tỷ lệ tín hiệu/nhiễu ít nhất bằng 3. Tiêm dung dịch đối chiếu (5). Tiêm dung dịch thử, đặt chương trình pha động sao cho ban đầu rửa giải với pha động đẳng dòng giống như trên. Sau khi phenoxymethylpenicilin được rửa giải ra khỏi cột, ngay lập tức thay đổi tỷ lệ pha động theo chương trình sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Ghi chú
0 - 20	60 → 0	40 → 100	Gradient tuyến tính
20 - 35	0	100	Đẳng dòng
35 - 50	0 → 60	100 → 40	Cân bằng cột

Tiêm dung môi pha mẫu, tiến hành sắc ký giống như với dung dịch thử để thu được sắc ký đồ mẫu trắng.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào, trừ các pic tương ứng với mẫu trắng và pic của 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin, không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (5).

4-Hydroxyphenoxymethylpenicilin
Không được quá 4,0 %, tính theo chế phẩm khan.
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả trong phần Định lượng.

Nước
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1,000 g chế phẩm.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước (10 : 30 : 60).
Pha động B: *Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - nước - methanol* (10 : 35 : 55).
Dung môi pha mẫu: Thêm 500 ml *nước* vào 250 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)*, lắc đều. Điều chỉnh đến pH 6,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,84 % (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 55,0 mg phenoxymethylpenicilin kali chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 4,0 mg 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg phenoxymethylpenicilin kali chuẩn và 10 mg benzylpenicilin natri chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20 ml với dung môi pha mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50 ml với dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 25,0 ml với dung môi pha mẫu.
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 tại bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành: Cân bằng cột với pha động là hỗn hợp pha động A và pha động B (60 : 40). Tiêm dung dịch đối chiếu (3). Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic chính ít nhất phải bằng 6,0 (điều chỉnh tỷ lệ giữa pha động A và pha động B nếu cần thiết) và tỷ số phân bố khối lượng (D_m) của pic thứ hai (phenoxymethylpenicilin) phải từ 5,0 đến 7,0. Tiêm riêng biệt dung dịch đối chiếu (1) sáu lần, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic không được lớn hơn 1,0 %.
Tiêm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2).
Tính hàm lượng phenoxymethylpenicilin và 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin dựa vào diện tích pic đáp ứng. Nồng độ phenoxymethylpenicilin trong dung dịch chuẩn bằng nồng độ phenoxymethylpenicilin kali nhân với 0,902.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN PENICILIN V
Tabellae Phenoxymethylpenicillini

Là viên nén chứa phenoxymethylpenicilin.
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 phenoxymethylpenicilin, $C_{16}H_{18}N_2O_5S$, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với 80 mg phenoxymethylpenicilin với 5 ml *methanol (TT)* trong bình định mức 250 ml, thêm *nước* đến định mức, trộn đều, lọc. Phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dịch lọc phải có các cực đại ở các bước sóng 268 nm và 274 nm, cực tiểu ở bước sóng 272 nm.
B. 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 penicilin V trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Nước
Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).

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: 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 với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ thích hợp (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được ở cực đại 268 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch phenoxymethylpenicilin kali chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan. Tính lượng phenoxymethylpenicilin, $C_{16}H_{18}N_2O_5S$, được hòa tan trong viên dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ trong phenoxymethylpenicilin kali chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng phenoxymethylpenicilin, $C_{16}H_{18}N_2O_5S$, 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: Nước - acetonitril - acid acetic băng (650 : 350 : 5,75).
Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa 2,5 mg benzylpenicilin kali và 2,5 mg phenoxymethylpenicilin kali trong 1 ml, pha trong pha động.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch phenoxymethylpenicilin kali chuẩn có nồng độ khoảng 2,5 mg/ml, pha trong pha động.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 400 000 đơn vị phenoxymethylpenicilin hòa trong pha động vừa đủ 100,0 ml, lắc kỹ trong 5 min, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (30 cm × 4 mm), được nhồi pha tĩnh C (3 µm đến 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của pic benzylpenicilin khoảng 0,8 và của pic phenoxymethylpenicilin là 1,0. Hiệu năng của cột xác định trên pic phenoxymethylpenicilin không được nhỏ hơn 1800 đĩa lý thuyết, hệ số phân giải giữa pic benzylpenicilin và pic phenoxymethylpenicilin không được nhỏ hơn 3,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic phenoxymethylpenicilin trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %. Có thể điều chỉnh tỷ lệ pha động để đạt điều kiện trên.

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

Tính hàm lượng phenoxymethylpenicilin, $C_{16}H_{18}N_2O_5S$, trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ trong phenoxymethylpenicilin chuẩn.

Bảo quản

Tránh ẩm và ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

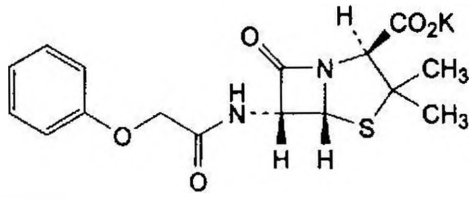
Kháng sinh nhóm penicilin.

Hàm lượng thường dùng

200 000 đơn vị (IU); 400 000 đơn vị (IU).

PHENOXYMETHYLPENICILIN KALI

Phenoxymethylpenicillinum kalicum



$C_{16}H_{17}KN_2O_5S$ P.t.l: 388,5

Phenoxymethylpenicilin kali là muối kali của acid (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(phenoxyacetyl)-amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic, được sản xuất bằng cách nuôi cấy chủng *Penicillium notatum* hoặc các chủng cùng họ trong môi trường có chứa tiền chất thích hợp, hay bằng các phương pháp khác. Tổng hàm lượng của phenoxymethylpenicilin kali và 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin kali phải từ 95,0 % đến 100,5 %, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, thực tế không tan 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 phenoxymethylpenicilin kali chuẩn.

B. Tiến hành sắc ký lớp mỏng theo Định tính các penicilin (Phụ lục 8.2).

C. Phản ứng B trong phép thử Phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin (Phụ lục 8.3).

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

pH

Từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2)

Hòa tan 100 mg chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng

Từ +215° đến +230° tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Không được quá 1,0 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Điều kiện sắc ký, dung môi pha mẫu và các dung dịch đối chiếu: Giống như ở phần Định lượng.

Dung dịch thử: Chuẩn bị ngay trước khi dùng. Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch đối chiếu (4), tiến hành sắc ký đẳng dòng với thành phần pha động giống như phần định lượng cho đến khi pic của phenoxymethylpenicilin được rửa giải ra khỏi cột. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống để thu được tỷ lệ tín hiệu/độ nhiễu ít nhất bằng 3. Tiêm dung dịch đối chiếu (5). Tiêm dung dịch thử, đặt chương trình pha động sao cho ban đầu rửa giải với pha động đẳng dòng giống như trên. Sau khi phenoxymethylpenicilin được rửa giải ra khỏi cột, ngay lập tức thay đổi tỷ lệ pha động theo chương trình sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Ghi chú
0 - 20	60 → 0	40 → 100	Gradient tuyến tính
20 - 35	0	100	Đẳng dòng
35 - 50	0 → 60	100 → 40	Cân bằng cột

Tiêm dung môi pha mẫu, tiến hành sắc ký giống như với dung dịch thử để thu được sắc ký đồ mẫu trắng.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào, trừ các pic chính và pic của 4-hydroxy-phenoxymethylpenicilin, không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (5).

4-Hydroxyphenoxymethylpenicilin kali

Không được quá 4,0 %, tính theo chế phẩm khan.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như ở phần Định lượng.

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,000 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước (10 : 30 : 60).
Pha động B: Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - nước - methanol (10 : 35 : 55).
Dung môi pha mẫu: Thêm 500 ml *nước* vào 250 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)*, lắc đều. Điều chỉnh đến pH 6,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,84 % (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg phenoxymethyl penicilin kali chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 4,0 mg 4-hydroxy-phenoxymethylpenicilin chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg phenoxymethyl penicilin kali chuẩn và 10 mg benzylpenicilin natri chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20 ml bằng dung môi pha mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 25,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành: Cân bằng cột với pha động là hỗn hợp pha động A và pha động B (60 : 40).
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa hai pic chính ít nhất là 6,0 (điều chỉnh tỷ lệ giữa pha động A và pha động B nếu cần thiết) và tỷ số phân bố khối lượng (D_m) của pic thứ hai (phenoxymethylpenicilin) phải từ 5,0 đến 7,0. Tiêm riêng biệt dung dịch đối chiếu (1) sáu lần, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic không được lớn hơn 1,0 %.
Tiêm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2).
Tính hàm lượng phenoxymethylpenicilin kali và 4-hydroxy phenoxymethylpenicilin dựa vào diện tích pic đáp ứng. Hàm lượng 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin kali bằng hàm lượng 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin nhân với hệ số hiệu chỉnh được cung cấp kèm theo chất đối chiếu.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm
Viên nén, bột pha hỗn dịch uống.

VIÊN NÉN PENICILIN V KALI
Tabellae Phenoxymethylpenicillini Kalii

Là viên nén chứa phenoxymethylpenicilin kali.
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 phenoxymethylpenicilin, $C_{16}H_{18}N_2O_5S$, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 80 mg phenoxymethylpenicilin với khoảng 200 ml *nước* trong bình định mức 250 ml, thêm *nước* đến định mức, trộn đều, lọc. Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được phải có cực đại ở các bước sóng 268 nm và 274 nm, cực tiểu ở bước sóng 272 nm.
B. 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 phenoxymethylpenicilin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
C. Đốt 0,5 g bột viên, rồi nung đến cắn tro màu trắng. Để nguội, thêm vào cắn 5 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*. Đun sôi, để nguội, lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng B của ion kali (Phụ lục 8.1).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 1,5 % (Phụ lục 9.6).
(Dùng 0,5 g bột viên đã nghiền mịn, sấy 3 h trong chân không, ở 60 °C).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *đệm phosphat chuẩn pH 6,0 (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 với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ thích hợp (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở cực đại 268 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch phenoxymethylpenicilin kali chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan. Tính lượng phenoxymethylpenicilin, $C_{16}H_{18}N_2O_5S$, được hòa tan trong viên dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ trong mẫu chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng phenoxymethylpenicilin, $C_{16}H_{18}N_2O_5S$, 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: Nước - acetonitril - acid acetic băng (650 : 350 : 5,75).
Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa 2,5 mg benzylpenicilin kali và 2,5 mg phenoxymethylpenicilin kali trong 1 ml, pha trong pha động.

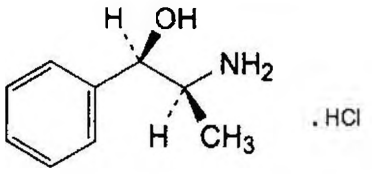
Dung dịch chuẩn: Dung dịch phenoxymethylpenicilin kali chuẩn có nồng độ khoảng 2,5 mg/ml, pha trong pha động.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 400 000 đơn vị phenoxymethylpenicilin hòa trong pha động vừa đủ 100,0 ml, lắc kỹ trong 5 min, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (30 cm × 4 mm), được nhồi pha tĩnh C (3 µm đến 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của pic benzylpenicilin khoảng 0,8 và của pic phenoxymethylpenicilin là 1,0. Hiệu năng của cột xác định trên pic phenoxymethylpenicilin không được ít hơn 1800 đĩa lý thuyết, hệ số phân giải giữa pic benzylpenicilin và pic phenoxymethylpenicilin không được nhỏ hơn 3,0.
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic henoxymethylpenicilin trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %.
Có thể điều chỉnh tỷ lệ pha động để đạt các điều kiện trên.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng phenoxymethylpenicilin, $C_{16}H_{18}N_2O_5S$, trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ trong phenoxymethylpenicilin kali chuẩn.

Bảo quản
Tránh ẩm và ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm penicilin.

Hàm lượng thường dùng
200 000 đơn vị (IU); 400 000 đơn vị (IU).

PHENYLPROPANOLAMIN HYDROCLORID
Phenylpropanolamini hydrochloridum



và đồng phân đối quang

$C_9H_{13}NO.HCl$ P.t.l: 187,7

Phenylpropanolamin hydroclorid là (1*RS*,2*SR*)-2-amino-1-phenylpropan-1-ol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,5 % $C_9H_{13}NO.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hay gần như trắng. Dễ tan trong nước và ethanol 96 %, thực tế không tan trong diclorometan.

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 phenylpropanolamin hydroclorid chuẩn. Xác định dưới dạng đĩa nén không cần kết tinh lại.
B. Điểm chảy từ 194 °C đến 197 °C (Phụ lục 6.7).
C. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải phù hợp về vị trí, màu và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
D. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml *nước*, thêm 0,2 ml *dung dịch đồng sulfat 12,5 % (TT)* và 0,3 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*, xuất hiện màu tím. Thêm 2 ml *ether (TT)* và lắc, có tủa màu tím tạo thành giữa 2 lớp dung dịch.
E. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25 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 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* và 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* vào 10 ml dung dịch S, dung dịch có màu vàng. Thêm 0,4 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*, dung dịch có màu đỏ.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel H.
Dung môi khai triển: Amoniac - ethanol 96 % - butanol (6 : 24 : 70).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg phenylpropanolamin hydroclorid chuẩn trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 20 mg norpseudoephedrin hydroclorid chuẩn trong *ethanol 96 % (TT)*, thêm 1 ml dung dịch thử (1) và pha loãng thành 10 ml bằng *ethanol 96 %*.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 60 mg *amoni clorid (TT)* trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Trước khi chấm sắc ký, phun lên bản mỏng *dung dịch natri tetraborat 2 %* (8 ml cho bản mỏng kích thước 10 cm × 20 cm). Để khô bản mỏng dưới một luồng khí lạnh trong 30 min. Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên thành dải có kích thước 10 mm × 3 mm. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Sấy khô bản mỏng dưới một luồng khí ấm đến khi dung môi bay hết, để nguội. Phun *dung dịch ninhydrin 0,2 % trong ethanol 96 %* và sấy bản mỏng ở 110 °C trong 15 min. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào, ngoài vết chính và vết tương ứng với amoni clorid, không được đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho 2 vết tách rõ rệt.

Phenylpropanonamin

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 283 nm không được lớn hơn 0,10.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4).

Lấy 12 ml dung dịch S tiến hành 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, 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 0,1500 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* và 50 ml *ethanol 96 % (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). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* thêm vào giữa hai điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 18,77 mg $C_9H_{13}NO.HCl$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giống thần kinh giao cảm.

Chế phẩm

Viên nén, nang phối hợp.

PHENYTOIN

Phenytoinum



$C_{15}H_{12}N_2O_2$ P.t.l: 252,3

Phenytoin là 5,5-diphenylimidazolidin-2,4-dion, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{15}H_{12}N_2O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong methylen clorid, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

Định tính

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và 20 ml *nước*.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 45 ml *nước* vào 1,0 g chế phẩm, đun sôi khoảng 2 min, để nguội và lọc. Rửa phễu lọc bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)*, gộp dịch lọc và dịch rửa rồi pha loãng thành 50 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)*.

Lấy 10 ml dung dịch thu được, thêm 0,15 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)*, lượng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* cần dùng để làm màu của chỉ thị chuyển sang màu đỏ không quá 0,5 ml.

Lấy 10 ml dung dịch thu được, thêm 0,15 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*, lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* cần dùng để làm màu của chỉ thị chuyển sang màu xanh lam không quá 0,5 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol (TT_2) - acetonitril TT_1 - dung dịch đệm amoni dihydrophosphat 0,575 % đã được chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric* (20 : 35 : 45).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong pha động 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 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2 mg *2,2-diphenylglycin (TT)* (tạp chất C) trong 100,0 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg phenytoin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất D và E) trong pha động, thêm 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 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: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của phenytoin.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo phenytoin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất C, D và E.

Thời gian lưu tương đối so với phenytoin (thời gian lưu khoảng 4 min): Tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất D khoảng 0,6; tạp chất E khoảng 0,8.

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 D và pic của tạp chất E ít nhất là 3,5.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất D là 1,7; tạp chất E là 1,4.

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

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

Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

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 (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Diphenylmethanon (benzophenon).

Tạp chất B: Diphenylethandion (benzil).

Tạp chất C: Acid amino(diphenyl)acetic (2,2-diphenylglycin).

Tạp chất D: 3a,6a-diphenyltetrahydroimidazo[4,5-*d*]imidazol-2,5(1*H*,3*H*)-dion.

Tạp chất E: Acid (carbamoylamino)(diphenyl)acetic.

Tạp chất F: 5-(4-methylphenyl)-5-phenylimidazolidin-2,4-dion.

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; 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 50 ml *dimethylformamid (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri methoxyd 0,1 M (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch natri methoxyd 0,1 M (CĐ)* tương đương với 25,23 mg $C_{15}H_{12}N_2O_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc chống động kinh.

Chế phẩm

Kem, thuốc mỡ.

VIÊN NÉN PHENYTOIN

Tabellae Phenytoini

Là viên nén hay viên nén bao phim chứa phenytoin natri. 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 phenytoin natri, $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g phenytoin natri, thêm 10 ml *nước (TT)*, lắc trong 10 min, lọc (dịch lọc A). Lấy 2 ml dịch lọc A, thêm vài giọt *dung dịch thủy ngân (II) clorid 5 % (TT)*, xuất hiện tủa trắng không tan trong *dung dịch amoniac 10 % (TT)*.

B. Lấy 0,5 ml dịch lọc A, cho bay hơi đến khô. Cắn thu được cho phản ứng ngọn lửa của ion natri (Phụ lục 8.1).

C. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) về vị trí, màu sắc và kích thước.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Propan-2-ol - cloroform - amoniac 13,5 M (45 : 45 : 10).
Dung dịch thử (1): Lắc kỹ một lượng bột viên chứa 0,2 g phenytoin natri với 5 ml *methanol (TT)* làm ẩm trên cách thủy, lắc và lọc. Sử dụng dịch lọc.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml với *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (2) thành 20 ml với *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch benzophenon chuẩn 0,020 % trong *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch phenytoin natri chuẩn 0,4 % trong *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên, làm khô các vết bằng luồng không khí lạnh trong 2 min. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, sấy khô ở 80 °C trong 5 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào tương ứng với benzophenon không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %) và bất kỳ vết phụ nào khác không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 500 ml nước.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc ở bước sóng 258 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng *nước* làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch phenytoin natri chuẩn có nồng độ chính xác khoảng 0,2 mg/ml. Tính hàm lượng phenytoin natri, $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$ của dung dịch chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng phenytoin natri so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng
Cân 20 viên (đã loại bỏ lớp vỏ bao, nếu là viên bao), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,3 g phenytoin natri vào bình gạn, thêm 25 ml *nước (TT)*, lắc trong 10 min. Thêm 50 ml *ether (TT)* và 10 giọt *dung dịch xanh bromophenol (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)*, lắc mạnh, cho đến khi lớp nước có màu xám lam. Chuyển lớp nước vào bình nón nút mài, rửa lớp ether với 5 ml *nước*. Gộp dịch rửa vào lớp nước trong bình nón, thêm 20 ml *ether (TT)*, tiếp tục chuẩn độ với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)*, lắc mạnh, cho đến khi lớp nước có màu lục nhạt.

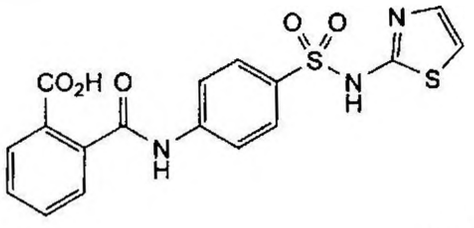
1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 27,43 mg $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống động kinh.

Hàm lượng thường dùng
50 mg; 100 mg.

PHTHALYLSULFATHIAZOL
Phthalylsulfathiazolum



$C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$ P.t.l: 403,4

Phthalylsulfathiazol là acid 2-[[4-(thiazol-2-ylsulfamoyl) phenyl]carbamoyl]benzoic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc trắng ánh vàng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong dimethylformamid, khó tan trong aceton và ethanol 96 %.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, B, 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 phthalylsulfathiazol chuẩn.
B. Lấy 1 g chế phẩm, thêm 8,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, đun sôi hồi lưu trong 30 min. Để nguội, thêm 17,5 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*. Lắc mạnh và lọc. Trung hòa dịch lọc bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Lọc, rửa tủa bằng nước. Kết tinh lại tủa trong nước và sấy khô tinh thể ở 100 °C đến 105 °C. Nhiệt độ nóng chảy của tinh thể thu được từ 200 °C đến 203 °C (Phụ lục 6.7).
C. Lấy 0,1 g chế phẩm cho vào một ống nghiệm, thêm 3 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* và 0,5 g *bột kẽm (TT)*. Khi được tạo thành làm đen *giấy tẩm chì (II) acetat (TT)*.
D. Lấy khoảng 0,1 g chế phẩm, thêm 0,5 g *resorcinol (TT)* và 0,3 ml *acid sulfuric (TT)*, đun nóng trên cách thủy cho đến khi hỗn hợp đồng nhất. Để nguội, thêm 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, lắc đều, hỗn hợp có màu đỏ nâu. Pha loãng 0,1 ml hỗn hợp thu được thành 25 ml bằng

nước. Dung dịch có huỳnh quang xanh lục đậm, mất đi khi acid hóa dung dịch.
E. Hòa tan khoảng 10 mg tinh thể thu được từ phản ứng định tính B trong 200 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. 2 ml dung dịch thu được cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1) với kết tủa màu cam.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 20 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu VL_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid
Lấy 2,0 g chế phẩm, thêm 20 ml nước, lắc trong 30 min và lọc. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* làm chỉ thị. Không được dùng quá 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* để làm chuyển màu của chỉ thị.

Sulfathiazol và các amin thơm bậc một
Hòa tan 5 mg chế phẩm trong hỗn hợp đã được làm lạnh đến 15 °C gồm 3,5 ml *nước*, 6 ml dung *dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 25 ml *ethanol 96 % (TT)*. Nhúng ngay vào nước đá và thêm 1 ml *dung dịch natri nitrit 0,25 %*. Để yên 3 min, thêm 2,5 ml *dung dịch acid sulphamic 4 %* và để yên trong 5 min. Thêm 1 ml *dung dịch naphthylethylendiamin dihydroclorid 0,4 %* và pha loãng thành 50 ml với *nước*, thu được dung dịch thử.
Song song chuẩn bị dung dịch chuẩn: Lấy 1 ml dung dịch có chứa 10 mg sulfathiazol chuẩn và 0,5 ml *acid hydrocloric (TT)* trong 100 ml; thêm 2,5 ml *nước*, 6 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 25 ml với *ethanol 96 % (TT)*. Tiến hành tương tự như với dung dịch thử.
Độ hấp thụ ánh sáng tại bước sóng 550 nm (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch chuẩn.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm 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 2,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,00 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 40 ml *dimethylformamid (TT)*, thêm 0,2 ml *dung dịch thymolphtalein (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* cho đến khi màu của chỉ thị chuyển sang màu xanh lam. Song song tiến hành mẫu trắng.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 20,17 mg $C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng khuẩn.

Chế phẩm
Viên nén

VIÊN NÉN PHTHALYLSULFATHIAZOL
Tabellae Phthalylsulfathiazoli

Là viên nén chứa phthalylsulfathiazol.
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 phthalylsulfathiazol, $C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với hàm lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Chiết một lượng bột viên tương ứng với 1,5 g phthalylsulfathiazol với 60 ml *aceton (TT)* nóng, lọc và bốc hơi dịch lọc đến khô. Sấy cắn ở 105 °C, dùng cắn thu được để thử các phản ứng sau:
A. Cắn thu được phải cho phản ứng D quy định trong phần định tính của chuyên luận "Phthalylsulfathiazol".
B. Lấy 1 g cắn, thêm 8,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, đun sôi dưới sinh hàn hồi lưu trong 30 min. Để nguội và thêm 17,5 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*. Lắc kỹ và lọc. Trung hòa dịch lọc bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Lọc, rửa tủa bằng *nước*. Kết tinh lại bằng *nước* và sấy các tinh thể thu được ở 100 °C đến 105 °C. Hòa tan 10 mg tinh thể trong 200 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, 2 ml dung dịch thu được cho phản ứng định tính của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1) với tủa vàng hình thành.
C. Lấy 10 mg cắn, thêm 20 mg *phenol (TT)* và 3 giọt *acid sulfuric đậm đặc (TT)*, đun đến khi hỗn hợp có màu nâu. Để nguội, thêm 20 ml *nước* và kiềm hóa bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, có màu hồng xuất hiện (phản ứng phân biệt với sucinylsulfathiazol).

Sulfathiazol
Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với 7,5 mg phthalylsulfathiazol trong một hỗn hợp gồm 25 ml *ethanol 96 % (TT)*, 6 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 3,5 ml *nước* đã được làm lạnh trước đến 15 °C rồi lọc. Làm lạnh ngay dịch lọc trong nước đá và thêm vào dịch lọc 1 ml *dung dịch natri nitrit 0,25 %*, trộn đều và để yên trong 3 min. Thêm 2,5 ml *dung dịch acid sulfamic 4 %*, để yên tiếp trong 5 min. Thêm 1 ml *dung dịch N-(1-naphthyl) ethylendiamin dihydroclorid 0,4 %* và pha loãng đến vừa đủ 50 ml với *nước*. Độ hấp thụ (Phụ

lục 4.1) của dung dịch thu được ở 550 nm không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị đồng thời, trong cùng điều kiện như sau: Dùng một hỗn hợp gồm 25 ml *ethanol 96 % (TT)*, 2 ml *nước*, 6 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 1,5 ml dung dịch được chuẩn bị bằng cách hòa tan 10 mg sulfathiazol và 0,5 ml *acid hydrocloric đậm đặc (TT)* trong *nước* vừa đủ 100 ml. Làm lạnh ngay hỗn hợp thu được trong nước đá, thêm vào hỗn hợp 1 ml *dung dịch natri nitrit 0,25 %*, trộn đều và để yên trong 3 min. Tiến hành như trên, bắt đầu từ "Thêm 2,5 ml *dung dịch acid sulfamic 4 %* ..."

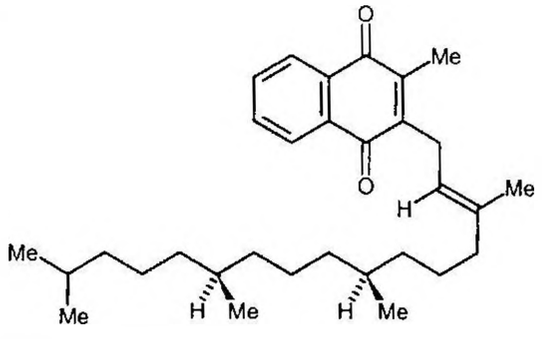
Định lượng
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g phthalylsulfathiazol, cho vào một bình cầu nhỏ, thêm 20 ml *acid hydrocloric đậm đặc (TT)* và 10 ml *nước* rồi đun sôi dưới ống sinh hàn hồi lưu trong 1 h. Dùng 20 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* chuyển toàn bộ lượng chất lỏng trong bình thủy phân sang một cốc dung tích 200 ml. Tiến hành chuẩn độ bằng nitrit (Phụ lục 10.4). 1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* tương đương với 40,34 mg $C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$.

Bảo quản
Đựng trong chai lọ nút kín. Để nơi khô, mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng khuẩn.

Hàm lượng thường dùng
500 mg.

PHYTOMENADION
Phytomenadionum
Vitamin K_1



$C_{31}H_{46}O_2$ P.t.l: 450,71

Phytomenadion là hỗn hợp của 2-methyl-3-[(2*E*)-(7*R*,11*R*)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-enyl]naphthalen-1,4-dion (*trans*-phytomenadion), 2-methyl-3-[(2*Z*)-(7*R*,11*R*)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-enyl]-naphthalen-1,4-dion (*cis*-phyto menadion) và 2,3-epoxy-2-methyl-3-[(2*E*)-(7*R*,11*R*)-3,7,11,15-tetramethyl hexadec-2-enyl]-2,3-dihydronaphthalen-1,4-dion (*trans*-epoxyphytomenadion). Chứa không quá 4,0 % *trans*-epoxyphytomenadion và không ít hơn 75,0 % *trans*-phytomenadion. Tổng của 3 thành phần không được ít hơn 97,0 % và không được nhiều hơn 103,0 %.

Tính chất
Chất lỏng dạng dầu nhớt, trong và màu vàng hoặc vàng cam, không mùi.
Dễ tan trong ether, iso octan, cloroform và dầu béo. Hơi tan trong ethanol 96 % và methanol, thực tế không tan trong nước. Nó bị phân hủy dần dần và bị sẫm mầu do ánh sáng.
Chỉ số khúc xạ khoảng 1,526.

Định tính
Tiến hành nhanh chóng và tránh tác động của ánh sáng.
A. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong *trimethylpentan (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong vùng từ bước sóng 275 nm đến 340 nm cho hấp thụ cực đại ở 327 nm và cực tiểu ở 285 nm. A (1 %; 1 cm) ở bước sóng cực đại phải từ 67 đến 73.
Pha loãng tiếp 10,0 ml dung dịch trên thành 50,0 ml với *trimethylpentan (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong vùng từ bước sóng 230 nm đến 280 nm, cho 4 hấp thụ cực đại ở 243 nm, 249 nm, 261 nm và 270 nm.
B. Trong phần Menadion và các tạp chất liên quan khác, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
C. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 10 ml *methanol (TT)* và thêm 1 ml *dung dịch kali hydroxyd 20 % trong methanol*, màu xanh lục xuất hiện và trở nên tím đỏ khi đun nóng trong cách thủy ở 40 °C và sau đó chuyển sang màu nâu đỏ.

Độ trong của dung dịch
Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *trimethylpentan (TT)* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2).

Chỉ số acid
Không quá 2,0 (Phụ lục 7.2).
Dùng 2,00 g chế phẩm.

Menadion và các tạp chất liên quan khác
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Cyclohexan - toluen* (20 : 80).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,40 g chế phẩm trong *cyclohexan (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml với *cyclohexan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40 mg phytomenadion chuẩn trong *cyclohexan (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (2) thành 20 ml bằng *cyclohexan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 4,0 mg *menadion (TT)* trong *cyclohexan (TT)* và pha loãng thành 50 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 khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí trong 5 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm và phun dung dịch *acid phosphomolybdic 10 % trong ethanol (TT)*. Sấy bản mỏng ở 120 °C trong 5 min. Quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), bất cứ vết nào tương ứng menadion không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %); bất cứ vết nào, khác vết chính và vết tương ứng với menadion, không được đậm màu hơn vết của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Bỏ qua bất cứ vết nào nằm dưới vết chính và không tách hoàn toàn khỏi vết chính.

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: *Octanol - di-isopropyl ether - heptan* (0,67 : 3,3 : 1000)
Dung dịch thử: Hòa tan 15,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 15,0 mg phytomenadion chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 15,0 mg phytomenadion chuẩn và 4,0 mg *trans*-epoxyphytomenadion chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *spherical silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm) với lỗ xốp 8 nm.
Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 0,4 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch đối chiếu (2). Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính ít nhất bằng 50 % của thang đo.
Phép thử chỉ có giá trị khi thứ tự rửa giải của các pic là *trans*-epoxyphytomenadion, *cis*-phytomenadion và *trans*-phytomenadion. Tiến hành tiêm dung dịch đối chiếu (1) 6 lần. Phép định lượng chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic đồng phân *trans* nhỏ hơn 1,0 % và độ phân giải giữa pic tương ứng với *trans*-phytomenadion và *cis*-phytomenadion ít nhất là 2,5. Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1), tính toán nồng độ phần trăm của *trans*-phytomenadion, *cis*-phytomenadion và *trans*-epoxyphytomenadion theo các công thức sau:

$$\textit{Trans}\text{-phytomenadion} = \frac{m' \times A'_{trans} \times S_{trans}}{m \times S'_{trans}}$$

$$\textit{Cis}\text{-phytomenadion} = \frac{m' \times A'_{cis} \times S_{cis}}{m \times S'_{cis}}$$

$$\textit{Trans}\text{-epoxyphytomenadion} = \frac{m' \times A'_{epoxy} \times S_{epoxy}}{m \times S'_{epoxy}}$$

Trong đó:
m' là khối lượng (mg) chất chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1);
m là khối lượng (mg) chế phẩm trong dung dịch thử;
A'_{trans} là hàm lượng (%) *trans*-phytomenadion trong phytomenadion chuẩn;
A'_{cis} là hàm lượng (%) *cis*-phytomenadion trong phytomenadion chuẩn;
A'_{epoxy} là hàm lượng (%) *trans*-epoxyphytomenadion trong phytomenadion chuẩn;
S_{trans} là diện tích pic tương ứng với đồng phân *trans* trong sắc ký đồ của dung dịch thử;
S_{cis} là diện tích pic tương ứng với đồng phân *cis* trong sắc ký đồ của dung dịch thử;
S_{epoxy} là diện tích pic tương ứng với đồng phân *trans*-epoxyphytomenadion trong sắc ký đồ của dung dịch thử;
S'_{trans} là diện tích pic tương ứng với đồng phân *trans* trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1);
S'_{cis} là diện tích pic tương ứng với đồng phân *cis* trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1);
S'_{epoxy} là diện tích pic tương ứng với đồng phân *trans*-epoxyphytomenadion trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc tương tự vitamin K.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, viên nén.

VIÊN NÉN PHYTOMENADION
Tabellae Phytomenadioni

Là viên nén nhai hay ngậm chứa phytomenadion.
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 phytomenadion, $C_{31}H_{46}O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Lắc một lượng bột viên tương ứng với 50 mg phytomenadion với 50 ml *ethanol (TT)*, khoảng 1 h, để lắng. Lấy 5 ml dịch

trong cho vào bình định mức 50 ml, thêm *ethanol (TT)* đến định mức, lắc đều (dung dịch A). Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch A trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm, phải có cực đại ở bước sóng 328 nm và cực tiểu ở bước sóng 292 nm.

Tiếp tục pha loãng một thể tích thích hợp dung dịch A với lượng *ethanol (TT)* vừa đủ để được dung dịch phytomenadion 0,001 %. Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm, phải có cực đại ở các bước sóng 245 nm, 249 nm, 263 nm và 271 nm, cực tiểu ở các bước sóng 256 nm và 266 nm.

Độ rã

Yêu cầu về độ rã không áp dụng cho viên nén phytomenadion.

Menadion

Không được quá 1,0 %

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

Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.

Dung môi khai triển: *Methanol - ether - cyclohexan* (1 : 20 : 80).

Dung dịch thử: Phân tán một lượng bột viên tương ứng với 50 mg phytomenadion trong 5 ml *ethanol (TT)* bằng cách lắc siêu âm khoảng 5 min, thêm 15 ml *2,2,4-trimethylpentan (TT)*, lắc khoảng 1 min, ly tâm và lấy lớp dung dịch trong ở trên.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 0,0025 % menadion trong *2,2,4-trimethylpentan (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm 50 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc ký ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất cứ vết phụ nào tương ứng với vết của menadion không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp *nước - ethanol 96 %* (5 : 95).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch phytomenadion chuẩn 0,01 % trong pha động.

Dung dịch thử: Lấy 20 viên, loại bỏ lớp bao (nếu cần), cân tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg phytomenadion, thêm 5 ml *dung dịch amoniac 0,5 M (TT)*, lắc siêu âm khoảng 5 min. Thêm 90 ml *ethanol 96 % (TT)*, lắc siêu âm khoảng 10 min, lắc cơ học khoảng 10 min và thêm *ethanol 96 % (TT)* vừa đủ 100,0 ml, ly tâm và lấy lớp dung dịch trong ở trên.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 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 phytomenadion, $C_{31}H_{46}O_2$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{31}H_{46}O_2$ của phytomenadion chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

Loại thuốc

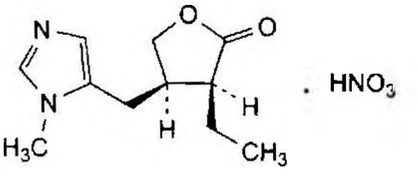
Vitamin (nhóm K).

Hàm lượng thường dùng

2 mg, 5 mg, 10 mg.

PILOCARPIN NITRAT

Pilocarpini nitras



$C_{11}H_{16}N_2O_2$. HNO_3 P.t.l: 271,3

Pilocarpin nitrat là (3*S*,4*R*)-3-ethyl-4-[(1-methyl-1*H*-imidazol -5-yl)methyl]-dihydrofuran-2(3*H*)-on nitrat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{11}H_{16}N_2O_2.HNO_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng hay tinh thể không màu. Bị phân hủy dưới ánh sáng.

Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %.

Chảy ở khoảng 174 °C kèm theo phân hủy.

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 chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của pilocarpin nitrat chuẩn.

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Amoniac đậm đặc - methanol - methylen clorid* (1 : 14 : 85).

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: Hòa tan 10 mg pilocarpin nitrat chuẩn trong 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 tới khi dung môi đi được 15 cm. Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 10 min, để nguội. Phun *thuốc thử Dragendorff (TT)* lên bản mỏng. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

D. Chế phẩm cho phản ứng của nitrat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha ngay trước khi dùng.

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

pH

Từ 3,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +80° đến +83° 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: Methanol - acetonitril - dung dịch tetrabutylamino dihydrophosphat 0,679 g/l được điều chỉnh đến pH 7,7 bằng dung dịch amoniac 2 M (55 : 60 : 885).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *nước*. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg pilocarpin nitrat chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A) trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Thêm 0,1 ml *amoniac (TT)* vào 5 ml dung dịch thử và đun nóng trên cách thủy trong 30 min, để nguội và pha loãng thành 25 ml bằng *nước*. Pha loãng 3,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng *nước*. Chủ yếu acid pilocarpic (tạp chất B) được tạo thành.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) có kích thước lỗ 10 nm và carbon chiếm 19 %.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Thứ tự rửa giải: Tạp chất B, tạp chất C, tạp chất A, pilocarpin. Thời gian lưu của pilocarpin khoảng 20 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 tạp chất A và pic của pilocarpin ít nhất là 1,6.

Giới hạn:

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

Tổng diện tích pic tạp chất A và B không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,5 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất A và B không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %). Bỏ qua pic của ion nitrat với thời gian lưu tương đối so với pilocarpin khoảng 0,3.

Ghi chú:

Tạp chất A: (3*R*,4*R*)-3-ethyl-4-[(1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl) methyl]dihydrofuran-2(3*H*)-on (isopilocarpin).

Tạp chất B: Acid (2*S*,3*R*)-2-ethyl-3-(hydroxymethyl)-4-(1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)butanoic (acid pilocarpic).

Tạp chất C: Acid (2*R*,3*R*)-2-ethyl-3-(hydroxymethyl)-4-(1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)butanoic (acid isopilocarpic).

Clorid

Không được quá 70 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Dùng 15 ml dung dịch S để thử.

Sắt

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

Dùng 10 ml dung dịch S để thử. Dùng 5 ml *dung dịch sắt mẫu 1 phần triệu Fe (TT)* và 5 ml *nước* 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 0,250 g chế phẩm trong 30 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 27,13 mg $C_{11}H_{16}N_2O_2.HNO_3$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

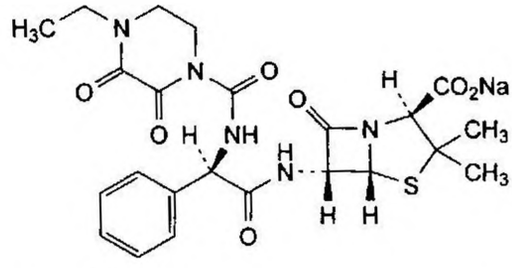
Kích thích hệ cholinergic. Điều trị glôcôm.

Chế phẩm
Dung dịch nhỏ mắt.

Ghi chú

Dạng muối pilocarpin hydroclorid có cùng tác dụng và công dụng như pilocarpin nitrat.

PIPERACILIN NATRI
Piperacillinum natricum



$C_{23}H_{26}N_5NaO_7S$ P.t.l: 539,5

Piperacilin natri là natri (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-[[(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl)carbonyl]amino]-2-phenylacetyl] amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptan-2-carboxylat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{23}H_{26}N_5NaO_7S$, tính theo chế phẩm khan.

Chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất
Bột màu trắng hay gần như trắng, dễ hút ẩm.

Dễ tan trong nước và methanol, thực tế không tan trong ethyl acetat.

Định tính
A. Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *nước*, thêm 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 5 ml *ethyl acetat (TT)*, khuấy rồi để yên 10 min trong nước đá. Lọc hút chân không qua phễu lọc thủy tinh xốp (cỡ 40). Lấy phần tinh thể, rửa với 5 ml *nước* và 5 ml *ethyl acetat (TT)*, sấy ở 60 °C trong 60 min. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tinh thể thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của piperacilin chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và có độ hấp thụ ánh sáng ở bước sóng 430 nm không được quá 0,10 (Phụ lục 4.1).

pH
Dung dịch S phải có pH từ 5,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng
Từ +175° đến +190°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *nước* 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 A: Trộn đều 576 ml *nước*, 200 ml *dung dịch natri dihydrophosphat (TT) 3,12 %* và 24 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd (TT) 8 %*, điều chỉnh đến pH 5,5 nếu cần bằng *dung dịch acid phosphoric loãng (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*, thêm 200 ml *acetonitril (TT)*, lắc đều.

Pha động B: Trộn đều 126 ml *nước*, 200 ml *dung dịch natri dihydrophosphat 3,12 %* và 24 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 8 %*, điều chỉnh đến pH 5,5 nếu cần bằng *dung dịch acid phosphoric loãng (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*, thêm 650 ml *acetonitril (TT)*, lắc đều.

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - dung dịch natri dihydrophosphat 3,12 % (25 : 75).

Dung dịch thử: Chuẩn bị ngay trước khi dùng, hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg piperacilin chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 25,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Hút 1,0 ml dung dịch thu được pha loãng thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 10,0 mg piperacilin chuẩn và 10,0 mg ampicilin khan chuẩn (tạp chất A) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột thép không gỉ (25 cm × 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:

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

Thời gian (min)	Pha động A (%)	Pha động B (%)
0 - t_R	88	12
t_R - (t_R + 30)	88 → 0	12 → 100
(t_R + 30) - (t_R + 45)	0 → 88	100 → 12

t_R là thời gian lưu của pic piperacilin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

Nếu cần phải điều chỉnh thành phần pha động để đạt được độ phân giải theo yêu cầu thì phải áp dụng việc điều chỉnh ở thời điểm 0 của chương trình dung môi.

Tiến hành sắc ký các dung dịch đối chiếu (2), (3) và dung dịch phân giải với pha động đẳng dòng theo tỷ lệ ban đầu của chương trình dung môi. Tiến hành sắc ký dung dịch thử với chương trình pha động ghi trong bảng.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic piperacilin không được nhỏ hơn 10, điều chỉnh tỷ lệ pha động A : Pha động B nếu cần. Hệ số phân bố khối lượng tính theo pic piperacilin phải từ 2,0 đến 3,0.
Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3): Tỷ số tín hiệu trên nhiễu của pic chính không được nhỏ hơn 3.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, không có pic tạp chất nào có diện tích lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2 %).

N,N-Dimethylanilin
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 1).

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm để thử 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 2,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,500 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,07 IU/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 độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

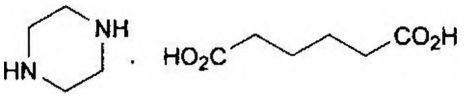
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A, pha động B, hỗn hợp dung môi, điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.
Pha động: Pha động A - pha động B (88 : 12), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch chuẩn: Dùng dung dịch đối chiếu (1) ở mục Tạp chất liên quan.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trên sắc ký đồ của 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 1,0 %.
Tiến hành sắc ký các dung dịch thử và dung dịch chuẩn.
Tính hàm lượng piperacilin natri, $C_{23}H_{26}N_5NaO_7S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của piperacilin chuẩn, với hệ số hiệu chỉnh từ piperacilin sang piperacilin natri là 1,042.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì bảo quản trong đồ đựng kín, vô khuẩn.

Loại thuốc
Thuốc kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm
Bột pha tiêm.

PIPERAZIN ADIPAT
Piperazini adipas



$C_4H_{10}N_2.C_6H_{10}O_4$ P.t.l: 232,3

Piperazin adipat phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_4H_{10}N_2.C_6H_{10}O_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh trắng, chảy ở khoảng 250 °C kèm theo phân hủy. Tan trong nước, thực tế không 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 piperazin adipat chuẩn.
B. Trong phần Tạp chất liên quan, sau khi phun các dung dịch ninhydrin, vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải tương tự về màu sắc, vị trí, kích thước so với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1).
C. Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 5 ml *acid hydrocloric (TT)* và chiết 3 lần, mỗi lần với 10 ml *ether (TT)*. Gộp dịch chiết và bốc hơi cho tới khô. Rửa cắn với 5 ml nước và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C. Điểm chảy (Phụ lục 6.7) của cắn từ 150 °C đến 154 °C.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không đậm màu hơn màu mẫu N_8 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - aceton (20 : 80) vừa mới pha.
Dung môi hòa tan: Ethanol - amoniac đậm đặc (2 : 3).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 6 ml *amoniac đậm đặc (TT)* và pha loãng thành 10 ml bằng *ethanol (TT)*.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng dung môi hòa tan.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,1 g piperazin adipat chuẩn trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg *ethylendiamin (TT)* trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 25 mg *triethylendiamin (TT)* trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 12,5 mg *triethylendiamin (TT)* trong 5,0 ml dung dịch thử (1) và pha loãng thành 50 ml bằng dung môi hòa tan.
Cách tiến hành: Chấm riêng rẽ lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Sấy bản mỏng ở 105 °C và phun lần lượt *dung dịch ninhydrin 0,3 % trong hỗn hợp acid acetic khan - butanol* (3 : 100), *dung dịch ninhydrin 0,15 % trong ethanol*. Sấy bản mỏng ở 105 °C trong 10 min. Trên sắc ký đồ, bất kỳ vết phụ nào thu được từ dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %). Phun lên bản mỏng *dung dịch iod 0,1 N (TT)* và để khoảng 10 min. Vết tương ứng với triethylendiamin thu được từ dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết thu được từ dung dịch đối chiếu (3) (0,25 %). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (4) cho 2 vết tách rõ ràng. Bỏ qua vết trên vạch xuất phát.

Kim loại nặng
Không được quá 20 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.

Nước
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1,00 g chế phẩm.

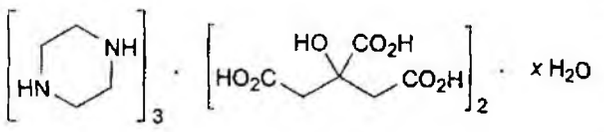
Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 10 ml *acid acetic khan (TT)* bằng cách đun nóng nhẹ và pha loãng thành 70 ml với cùng dung môi. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, dùng 0,25 ml *dung dịch 1-naphtholbenzein (TT)* làm chỉ thị, đến khi màu chuyển từ vàng nâu sang xanh lục.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 11,61 mg $C_4H_{10}N_2.C_6H_{10}O_4$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Trị giun sán.

PIPERAZIN CITRAT
Piperazini citras



$(C_4H_{10}N_2)_3.2C_6H_8O_7$ (dạng khan) P.t.l: 643,0

Piperazin citrat phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $(C_4H_{10}N_2)_3.2C_6H_8O_7$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột cốm màu trắng, sau khi sấy khô ở 100 °C đến 105 °C chảy ở khoảng 190 °C. Dễ tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 % và ether.

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 piperazin citrat chuẩn. Sấy khô chế phẩm và chất chuẩn ở 120 °C trong 5 h, tránh ẩm và đo phổ hồng ngoại ngay.
B. Trong phần Tạp chất liên quan, sau khi phun các dung dịch ninhydrin, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương tự về màu sắc, vị trí và kích thước so với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
C. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 5 ml *nước*, dung dịch thu được cho phản ứng của citrat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không đậm màu hơn màu của màu mẫu N_8 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G.*
Dung môi khai triển: *Amoniac đậm đặc - aceton* (20 : 80) vừa mới pha.
Dung môi hòa tan: Ethanol - amoniac đậm đặc (2 : 3).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 6 ml *amoniac đậm đặc (TT)* và pha loãng thành 10 ml bằng *ethanol (TT)*.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng dung môi hòa tan.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,1 g piperazin citrat chuẩn trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg *ethylendiamin (TT)* trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 25 mg *triethylendiamin (TT)* trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 12,5 mg *triethylendiamin (TT)* trong 5,0 ml dung dịch thử (1) và pha loãng thành 50 ml bằng dung môi hòa tan.
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 15 cm. Sấy bản mỏng ở 105 °C và phun lần lượt *dung dịch ninhydrin 0,3 %* trong hỗn hợp *acid acetic khan - butanol* (3 : 100), *dung dịch ninhydrin 0,15 % trong ethanol*. Sấy bản mỏng ở 105 °C trong 10 min.
Trên sắc ký đồ, bất kỳ vết phụ nào thu được từ dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %).
Phun lên bản mỏng *dung dịch iod 0,1 N* và để khoảng 10 min. Vết tương ứng với triethylendiamin thu được từ dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết thu được từ dung dịch đối chiếu (3). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (4) cho 2 vết tách rõ ràng.

Kim loại nặng
Không được quá 20 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.

Nước
Từ 10,0 % đến 14,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,300 g chế phẩm.

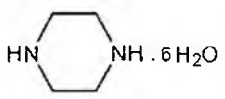
Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 10 ml *acid acetic khan (TT)* bằng cách đun nóng nhẹ và pha loãng thành 70 ml với cùng dung môi. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* dùng 0,25 ml *dung dịch 1-naphtholbenzein (TT)* làm chỉ thị, đến khi màu chuyển từ vàng nâu sang xanh lục.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 10,71 mg $(C_4H_{10}N_2)_3.2C_6H_8O_7$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Trị giun sán.

PIPERAZIN HYDRAT
Piperazini hydras



$C_4H_{10}N_2.6H_2O$ P.t.l: 194,2

Piperazin hydrat phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_4H_{10}N_2.6H_2O$.

Tính chất
Tinh thể không màu, dễ chảy nước. Dễ tan trong nước và ethanol 96 %, rất khó tan trong ether.
Chảy ở khoảng 43 °C.

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 piperazin hydrat chuẩn. Làm khô chế phẩm và chuẩn trên *phosphor pentoxyd (TT)*, trong chân không, trong 48 h. Nghiền thành bột, tránh hút nước, ép đĩa và ghi phổ ngay.
B. Trong phần Tạp chất liên quan, quan sát bản mỏng sau khi phun các dung dịch 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 so với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
C. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*, thêm 0,2 ml *benzoyl clorid (TT)*, trộn đều. Tiếp tục thêm từng phần 0,2 ml *benzoyl clorid (TT)* đến khi không còn tủa tạo thành. Lọc và rửa tủa nhiều lần với tổng cộng 10 ml *nước*. Hòa tan tủa trong 2 ml *ethanol 96 % (TT)* nóng, cho dung dịch này vào 5 ml *nước*. Để yên 4 h, lọc, rửa tinh thể bằng *nước* và sấy khô từ 100 °C đến 105 °C. Tinh thể chảy từ 191 °C đến 196 °C (Phụ lục 6.7).

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 20 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được thẫm hơn màu mẫu N_8 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Dung dịch S phải có pH từ 10,5 đến 12,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G*.
Dung môi khai triển: *Amoniac đậm đặc - aceton* (20 : 80) vừa mới pha.
Dung môi hòa tan: Hỗn hợp *ethanol - amoniac đậm đặc* (2 : 3).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 6 ml *amoniac đậm đặc (TT)* và pha loãng thành 10 ml bằng *ethanol (TT)*.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng dung môi hòa tan.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,1 g *piperazin hydrat chuẩn (TT)* trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg *ethylendiamin (TT)* trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 25 mg *triethylendiamin (TT)* trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 12,5 mg *triethylendiamin (TT)* trong 5,0 ml dung dịch thử (1) và pha loãng thành 50 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 15 cm. Sấy bản mỏng ở 105 °C và phun lần lượt *dung dịch ninhydrin 0,3 %* trong hỗn hợp *acid acetic khan - butanol* (3 : 100), *dung dịch ninhydrin 0,15 % trong ethanol*. Sấy bản mỏng ở 105 °C trong 10 min. Trên sắc ký đồ bất kỳ vết phụ nào thu được từ dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %). Phun lên bản mỏng *dung dịch iod 0,1 N* và để khoảng 10 min. Vết tương ứng với *triethylendiamin (TT)* thu được từ dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết thu được từ dung dịch đối chiếu (3). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (4) cho 2 vết tách rõ ràng.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 12 ml dung dịch S tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

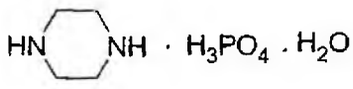
Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong 10 ml *acid acetic khan (TT)* bằng cách đun nóng nhẹ và pha loãng thành 70 ml với cùng dung môi. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, dùng 0,25 ml *dung dịch 1-naphtholbenzein (TT)* làm chỉ thị, đến khi màu chuyển từ vàng nâu sang xanh lục.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 9,705 mg $C_4H_{10}N_2.6H_2O$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín và tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Trị giun sán.

PIPERAZIN PHOSPHAT
Piperazini phosphas



$C_4H_{10}N_2.H_3PO_4.H_2O$ P.t.l: 202,1

Piperazin phosphat phải chứa từ 98,5 % đến 100,5 % $C_4H_{10}N_2.H_3PO_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh trắng, không mùi hoặc gần như không mùi. Hơi tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml *nước*, thêm 0,5 g *natri hydrocarbonat (TT)*, 0,5 ml *dung dịch kali fericyanid 5 % (TT)* và 0,1 ml *thủy ngân (TT)*. Lắc mạnh 1 min và để yên 20 min. Màu đỏ dần dần xuất hiện.
B. Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*, vừa khuấy vừa thêm 1 ml *dung dịch natri nitrit 50 %* và làm lạnh trong nước đá khoảng 15 min, khuấy nếu cần thiết để tạo tủa kết tinh. Điểm chảy (Phụ lục 6.7) của tinh thể sau khi rửa bằng 10 ml nước đá và sấy khô ở 105 °C khoảng 159 °C.
C. Dung dịch của chế phẩm cho phản ứng của ion phosphat (Phụ lục 8.1).

pH
Dung dịch chế phẩm 1 % có pH từ 6,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 20 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*. Lấy 12 ml dung dịch này thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Từ 8,0 % đến 9,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,250 g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 3,5 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT)* và 10 ml *nước*. Thêm 100 ml *dung dịch acid picric (TT)*, đun nóng trên cách thủy 15 min và để yên 1 h. Lọc qua phễu xốp G_4 và rửa tủa mỗi lần bằng 10 ml hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch bão hòa acid picric (TT)* và *nước*, đến khi nước rửa không còn phản ứng của ion sulfat. Rửa tủa 5 lần, mỗi lần với 10 ml *ethanol (TT)* và sấy đến khối lượng không đổi ở 100 °C đến 105 °C.
1 g cắn tương đương với 338,2 mg $C_4H_{10}N_2.H_3PO_4$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Trị giun sán.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN PIPERAZIN PHOSPHAT
Tabellae Piperazini phosphatis

Là viên nén hoặc viên nén nhai chứa piperazin phosphat. 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 piperazin phosphat, $C_4H_{10}N_2.H_3PO_4.H_2O$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Chiết một lượng bột viên chứa khoảng 1 g piperazin phosphat với 20 ml *nước*, lọc. Dịch lọc phải đáp ứng các phép thử sau:
A. Lấy 4 ml dịch lọc, vừa thêm 1 ml *acid hydrocloric (TT)* vừa khuấy đều. Tiếp tục thêm 1 ml *dung dịch natri nitrit 50 %* và làm lạnh trong nước đá 15 min, khuấy nếu cần để tạo tủa kết tinh. Điểm chảy (Phụ lục 6.7) của tủa kết tinh (sau khi đã rửa bằng 10 ml *nước* lạnh và sấy khô ở 105 °C) khoảng 159 °C.
B. Dịch lọc phải có phản ứng đặc trưng của phosphat (Phụ lục 8.1).

Độ rã (Phụ lục 11.6)
Chỉ tiêu độ rã không áp dụng cho viên nén nhai.

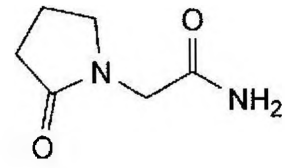
Định lượng
Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên có chứa khoảng 0,15 g piperazin phosphat lắc với 10 ml *nước* trong 1 h, lọc. Rửa cắn hai lần, mỗi lần với 10 ml *nước*. Gộp dịch chiết và dịch rửa, thêm 5 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* và 50 ml *dung dịch acid picric (TT)*, đun sôi, để yên vài giờ, lọc qua phễu thủy tinh xốp có số độ xốp là 4 và rửa cắn nhiều lần, mỗi lần bằng 10 ml dung dịch đồng thể tích của *dung dịch bão hòa acid picric (TT)* và *nước* đến khi nước rửa không còn phản ứng của ion sulfat. Rửa cắn 5 lần, mỗi lần với 10 ml *ethanol (TT)* và sấy cắn đến khối lượng không đổi ở nhiệt độ từ 100 °C đến 105 °C.
1 g cắn tương đương với 0,3714 g $C_4H_{10}N_2.H_3PO_4.H_2O$.

Bảo quản
Để nơi mát, trong bao bì kín.

Loại thuốc
Trị giun sán.

Hàm lượng thường dùng
300 mg tính theo piperazin.

PIRACETAM
Piracetamum



$C_6H_{10}N_2O_2$ P.t.l: 142,2

Piracetam là 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)acetamid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_6H_{10}N_2O_2$ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột màu trắng hoặc gần như trắng, đa hình. Dễ tan trong nước, 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 piracetam chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở dạng rắn của chế phẩm và chuẩn có sự khác biệt, hòa tan riêng biệt chế phẩm và piracetam chuẩn trong ethanol 96 % (TT), bốc hơi dung môi trên cách thủy đến khô, ghi lại phổ của cắn mới thu được.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.1) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril (TT_1) - dung dịch dikali hydrophosphat 0,1 % (10 : 90). Điều chỉnh đến pH 6,0 bằng *dung dịch acid phosphoric 2 M (TT)*.
Hỗn hợp dung môi: Acetonitril (TT_1) - nước (10 : 90)
Dung dịch thử (1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 10,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg chế phẩm và 10 µl *2-pyrrolidon (TT)* trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 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 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50,0 mg piracetam chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 205 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (2).
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 8 lần thời gian lưu của piracetam.
Thời gian lưu tương đối so với piracetam (thời gian lưu khoảng 4 min): Tạp chất D khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 1,15; tạp chất B khoảng 2,8; tạp chất C khoảng 6,3.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1): Độ phân giải giữa pic của piracetam với pic của tạp chất A ít nhất là 3,0 và hệ số đối xứng của pic piracetam không quá 2,0.
Giới hạn:
Tạp chất A, B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).
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 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Pyrrolidin-2-on (2-pyrrolidon).
Tạp chất B: Methyl (2-oxopyrrolidin-1-yl)acetat.
Tạp chất C: Ethyl (2-oxopyrrolidin-1-yl)acetat.
Tạp chất D: Acid (2-oxopyrrolidin-1-yl)acetic.

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 20 ml *nước*. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành 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).

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 (2), dung dịch đối chiếu (3).
Tính hàm lượng phần trăm của $C_6H_{10}N_2O_2$ 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 $C_6H_{10}N_2O_2$ trong piracetam chuẩn.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc hưng trí.

Chế phẩm
Nang, thuốc tiêm.

NANG PIRACETAM
Capsulae Piracetami

Là nang cứng có chứa piracetam.
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 piracetam, $C_6H_{10}N_2O_2$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Định lượng, 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 piracetam trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Lấy một lượng bột chế phẩm đã nghiền mịn tương ứng khoảng 0,5 g piracetam lắc kỹ với 10 ml *nước*, lọc. Lấy 2 ml dịch lọc thêm 1 giọt *dung dịch kali permanganat 5 % (TT)*. Sau đó thêm *dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT)* sẽ có màu tím chuyển sang xanh da trời và cuối cùng là màu xanh lá cây.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - nước (10 : 90).
Dung dịch thử: Cân thuốc trong 20 nang, tính khối lượng trung bình của thuốc trong một nang, trộn đều rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột chế phẩm tương ứng khoảng 0,1 g piracetam hòa tan trong pha động vừa đủ 100 ml, lắc kỹ và lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc pha loãng đến 50,0 ml bằng pha động, trộn đều.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 100 mg piracetam chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động, lắc siêu âm để hòa tan, thêm pha động đến định mức, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch trên thành 50,0 ml bằng pha động, lắc đều.
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 210 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Hiệu năng của cột xác định trên pic piracetam không được nhỏ hơn 2000 đĩa lý thuyết.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng piracetam, $C_6H_{10}N_2O_2$, trong nang dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_6H_{10}N_2O_2$ của piracetam chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc hưng trí (cải thiện chuyển hóa của tế bào thần kinh).

Hàm lượng thường dùng
200 mg và 400 mg.

THUỐC TIÊM PIRACETAM
Injectio Piracetami

Là dung dịch vô khuẩn của piracetam 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 piracetam, $C_6H_{10}N_2O_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

Định tính
A. Trong phần Định lượng, 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 piracetam trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Lấy một thể tích chế phẩm tương ứng khoảng 0,1 g piracetam, thêm 1 giọt *dung dịch kali permanganat 5 % (TT)*. Sau đó thêm 1 giọt *dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT)*, trộn đều, sẽ có màu tím chuyển sang xanh da trời và cuối cùng là màu xanh lá cây.

pH
Từ 4,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động và *điều kiện sắc ký* thực hiện như mô tả ở mục Định lượng
Dung dịch thử: Hòa loãng một thể tích chế phẩm với pha động để được dung dịch có nồng độ piracetam khoảng 0,5 mg trong 1 ml.
Dung dịch đối chiếu: Hòa loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao pic chính bằng khoảng 10 % của thang đo. Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Ghi lại sắc ký đồ với khoảng thời gian bằng 3 lần thời gian lưu của pic chính.
Tổng diện tích của tất cả các pic tạp trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)
Không được quá 0,04 EU trong 1 mg piracetam.

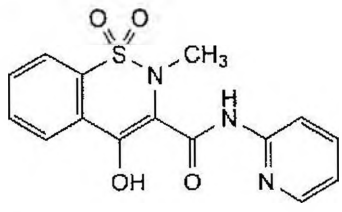
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - nước (10 : 90).
Dung dịch thử: Hòa loãng một thể tích chính xác chế phẩm trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,1 mg piracetam trong 1 ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 100 mg piracetam chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động, lắc siêu âm để hòa tan, thêm pha động đến định mức, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động, lắc đều.
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 210 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 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. Hiệu năng của cột xác định trên pic piracetam không được nhỏ hơn 2000 đĩa lý thuyết. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic piracetam từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng piracetam, $C_6H_{10}N_2O_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_6H_{10}N_2O_2$ trong piracetam chuẩn.

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

Loại thuốc
Thuốc hưng trí (cải thiện chuyển hóa của tế bào thần kinh).

Hàm lượng thường dùng
Ống tiêm: 1 g/5 ml.

PIROXICAM
Piroxicamum



$C_{15}H_{13}N_3O_4S$ P.t.l: 331,4

Piroxicam là 4-hydroxy-2-methyl-*N*-(pyridin-2-yl)-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxyd, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay ngà vàng, đa hình. Thực tế không tan trong nước, tan trong methylen clorid, khó tan trong ethanol khan.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của piroxicam chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở dạng rắn của chế phẩm và piroxicam chuẩn khác nhau thì tiến hành hòa tan riêng biệt chế phẩm và chuẩn trong thể tích tối thiểu của *methylen clorid (TT)*, bốc hơi đến khô trên cách thủy và ghi lại phổ hồng ngoại của các cắn mới thu được.

Tạp chất liên quan

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

Pha động: *Acetonitril (TT_1) - dung dịch kali dihydrophosphat 0,681 % đã được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric* (30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 75 mg chế phẩm trong *acetonitril (TT_1)*, làm ấm nhẹ nếu cần, và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 7 mg piroxicam chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B, D, G và J) trong *acetonitril (TT_1)* và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng *acetonitril (TT_1)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *acetonitril (TT_1)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của piroxicam.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo piroxicam 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 A, B, D, G và J.

Thời gian lưu tương đối so với piroxicam (thời gian lưu khoảng 16 min): Tạp chất A khoảng 0,1; tạp chất D khoảng 0,6; tạp chất G khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất J khoảng 1,8.

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 G và pic của tạp chất B ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng nhân diện tích pic của tạp chất A với 0,6.

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

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 (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Pyridin-2-amin.

Tạp chất B: 4-hydroxy-*N*-(pyridin-2-yl)-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxamid 1,1-dioxid.

Tạp chất C: 4-hydroxy-2-methyl-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxamid 1,1-dioxid.

Tạp chất D: Methyl (1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3*H*)-yl) acetat.

Tạp chất E: Ethyl (1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3*H*)-yl)acetat.

Tạp chất F: 1-methylethyl (1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3*H*)-yl)acetat.

Tạp chất G: Methyl 4-hydroxy-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxylat 1,1-dioxid.

Tạp chất H: Ethyl 4-hydroxy-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxylat 1,1-dioxid.

Tạp chất I: 1-methylethyl 4-hydroxy-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxylat 1,1-dioxid.

Tạp chất J: Methyl 4-hydroxy-2-methyl-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxylat 1,1-dioxid.

Tạp chất K: Ethyl 4-hydroxy-2-methyl-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxylat 1,1-dioxid.

Tạp chất L: 1-methylethyl 4-hydroxy-2-methyl-2*H*-1,2-benzothiazin-3-carboxylat 1,1- dioxid.

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 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; trong chân không; 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 0,250 g chế phẩm trong 60 ml hỗn hợp đồng thể tích của *anhydrid acetic (TT)* và *acid acetic khan (TT)*.

Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 33,14 mg $C_{15}H_{13}N_3O_4S$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Ức chế cyclo-oxygenase (COX), giảm đau, chống viêm.

Chế phẩm
Viên nén, nang, thuốc tiêm, thuốc đạn.

NANG PIROXICAM
Capsulae Piroxicami

Là nang cứng chứa piroxicam.
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 piroxicam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Tạp chất liên quan, vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải có vị trí và màu sắc tương ứng với vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
B. 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 piroxicam thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* (nếu cần) để được dung dịch có nồng độ khoảng 10 µg/ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 10 mg piroxicam chuẩn cho vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *methanol (TT)* để hòa tan, pha loãng bằng *nước cất* đến vạch, lắc đều. Lấy chính xác 10 ml dung dịch này cho vào bình định mức 100 ml khác, pha loãng bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đến vạch, lắc đều.
Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử và chuẩn ở bước sóng 242 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm. Dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính lượng piroxicam hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ trong piroxicam chuẩn. Có thể lấy A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 242 nm là 352 để tính hàm lượng chất giải phóng được.
Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) piroxicam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.
Ghi chú: Nếu vỏ nang ảnh hưởng đến kết quả phân tích, lấy hết bột thuốc trong 6 nang và hòa tan vỏ nang rỗng trong thể tích môi trường hòa tan đã qui định. Tiến hành thử như trên và tính hệ số hiệu chỉnh. Hệ số hiệu chỉnh không được lớn hơn 25 % hàm lượng ghi trên nhãn.

2-Pyridylamin
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Diethylamin - dicloromethan (1 : 8).
Dung dịch thử: Cân một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 80 mg piroxicam, lắc kỹ với 25 ml *dicloromethan (TT)*, lọc và làm bay hơi dịch lọc tới khô bằng máy cất quay. Hòa tan cắn trong 2 ml *dicloromethan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 2-pyridylamin 0,010 % trong *dicloromethan (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 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. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, bất kỳ vết nào tương ứng với 2-pyridylamin phải không được có màu đậm hơn vết có được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,25 %).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Toluen - acid acetic (90 : 10).
Dung dịch thử (1): Hòa tan một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 80 mg piroxicam trong 25 ml *dicloromethan (TT)*, lọc và làm bay hơi dịch lọc tới khô bằng máy cất quay. Hòa tan cắn trong 2 ml *dicloromethan (TT)*.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 20 ml với *dicloromethan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch piroxicam chuẩn 0,20 % trong *dicloromethan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2 ml dung dịch thử (2) thành 50 ml với *dicloromethan (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 7,5 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết nào ngoài vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) phải không được có màu đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %). Bỏ qua vết nằm trên đường xuất phát.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - dung dịch đệm (60 : 40).

Dung dịch đệm: Trộn dung dịch (1) chứa 5,35 g *dinatri hydrophosphat (TT)* trong 100 ml *nước* vào dung dịch (2) chứa 7,72 g *acid citric (TT)* trong 400 ml *nước*, sau đó pha loãng bằng *nước* thành 1000 ml.
Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng khoảng 10 mg piroxicam vào bình định mức 200 ml, thêm 150 ml dung dịch *acid hydrocloric 0,01 M trong methanol (TT)*, siêu âm 30 min, làm nguội, thêm đến định mức với cùng dung môi, trộn đều và lọc.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng piroxicam chuẩn trong dung dịch *acid hydrocloric 0,01 M trong methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ 0,005 %.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 242 nm.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Tốc độ dòng: 2 ml/min.
Cách tiến hành: Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng piroxicam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, có trong nang dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ của piroxicam chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín , để nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng
10 mg, 20 mg.

VIÊN NÉN PIROXICAM
Tabellae Piroxicami

Là viên nén chứa piroxicam. Viên có thể được bao phim hoặc bao đường.
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 piroxicam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần thử Tạp chất liên quan, vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải có vị trí và màu sắc tương ứng với vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
B. 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 piroxicam 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 hydrocloric 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 và pha loãng dịch lọc với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để được dung dịch có nồng độ khoảng 10 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 242 nm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng piroxicam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 352 là giá trị A (1 %, 1cm) ở bước sóng 242 nm.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng piroxicam so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

2-Pyridylamin
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Diethylamin - dicloromethan (1 : 8).
Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 80 mg piroxicam, lắc kỹ với 25 ml *dicloromethan (TT)*, lọc và làm bay hơi dịch lọc tới khô bằng máy cất quay. Hòa tan cắn trong 2 ml *dicloromethan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 2-pyridylamin 0,010 % trong *dicloromethan (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 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. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, bất kỳ vết nào tương ứng với 2-pyridylamin phải không được có màu đậm hơn vết có được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,25 %).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Toluen - acid acetic (90 : 10).
Dung dịch thử (1): Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với 80 mg piroxicam trong 25 ml *dicloromethan (TT)*, lọc và làm bay hơi dịch lọc tới khô bằng máy cất quay. Hòa tan cắn trong 2 ml *dicloromethan (TT)*.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 20 ml với *dicloromethan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch piroxicam chuẩn 0,20 % trong *dicloromethan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2 ml dung dịch thử (2) thành 50 ml với *dicloromethan (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 7,5 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết nào ngoài vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) phải không được có màu đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %). Bỏ qua vết nằm trên đường xuất phát.

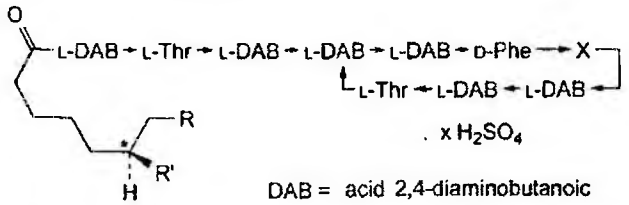
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - dung dịch đệm (60 : 40).
Dung dịch đệm: Trộn dung dịch (1) chứa 5,35 g *dinatri hydrophosphat (TT)* trong 100 ml *nước* vào dung dịch (2) chứa 7,72 g *acid citric (TT)* trong 400 ml *nước*, sau đó pha loãng bằng *nước* thành 1000 ml.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng khoảng 10 mg piroxicam vào bình định mức 200 ml, thêm 150 ml dung dịch *acid hydrocloric 0,01 M trong methanol (TT)*, siêu âm 30 min, làm nguội, thêm đến định mức với cùng dung môi, trộn đều và lọc.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng piroxicam chuẩn trong dung dịch *acid hydrocloric 0,01 M trong methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ 0,005 %.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 242 nm.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Tốc độ dòng: 2 ml/min.
Cách tiến hành: Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng piroxicam, $C_{15}H_{13}N_3O_4S$, có trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ của piroxicam chuẩn.

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

Loại thuốc
Thuốc kháng viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng
10 mg, 20 mg.

POLYMYXIN B SULFAT
Polymyxini B sulfas



Polymyxin	R	R'	X	Công thức phân tử	P.t.l
B1	CH_3	CH_3	L-Leu	$C_{56}H_{98}N_{16}O_{13}$	1204
B2	H	CH_3	L-Leu	$C_{55}H_{96}N_{16}O_{13}$	1190
B3	CH_3	H	L-Leu	$C_{55}H_{96}N_{16}O_{13}$	1190
B1-I	CH_3	CH_3	L-Ile	$C_{56}H_{98}N_{16}O_{13}$	1204

Polymyxin B là hỗn hợp muối sulfat của các polypeptid được tạo ra trong môi trường nuôi cấy của một số chủng *Paenibacillus polymyxa*, hoặc được tạo ra theo các cách thức khác, thành phần chính là polymyxin B1.

Hàm lượng
Tổng hàm lượng polymyxin B1, B2, B3 và B1-I: Không được dưới 80,0 %, tính theo chế phẩm đã làm khô.
Polymyxin B3: Không được quá 6,0 %, tính theo chế phẩm đã làm khô.
Polymyxin B1-I: Không được quá 15,0 %, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột màu trắng hay gần như trắng, hút ẩm. Tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: B, D.
Nhóm II: A, C, D.
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Nước - phenol (25 : 75).
Dung dịch thử: Hòa tan 5 mg chế phẩm trong 1 ml hỗn hợp đồng thể tích của *acid hydrocloric (TT)* và *nước*. Đun nóng ở 135 °C trong một ống nghiệm có nút kín trong 5 h. Bay hơi đến khô trên nồi cách thủy và tiếp tục đun nóng đến khi acid hydrocloric bay hơi hết. Hòa tan cắn trong 0,5 ml *nước*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg leucin chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg threonin chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 20 mg phenylalanin chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 20 mg serin chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Cách tiến hành:
Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên thành các dải rộng 10 mm, sau đó đặt vào bình sắc ký sao cho bản mỏng không tiếp xúc với dung môi khai triển và bản mỏng được để thấm hơi dung môi trong ít nhất 12 h. Triển khai sắc ký với cùng dung môi đến khi dung môi đi được 12 cm. Sấy khô bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C, để nguội, sau đó phun lên bản mỏng *dung dịch ninhydrin (TT)*, sấy ở 110 °C trong 5 min.
Yêu cầu:
Sắc ký đồ của dung dịch thử cho các vết tương ứng với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3), nhưng không cho vết tương ứng với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).
Sắc ký đồ của dung dịch thử cũng cho 1 vết có giá trị R_f rất thấp (acid 2,4-diaminobutyric).
B. Trong phần Định lượng, các pic của polymyxin B, polymyxin B2, polymyxin B3 and polymyxin B1-I trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương tự

với thời gian lưu của các pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
C. Hòa tan khoảng 2 mg chế phẩm trong 5 ml *nước*, thêm 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT)*. Vừa lắc vừa thêm từng giọt của 0,25 ml *dung dịch đồng sulfat 1 % (TT)*. Xuất hiện màu tím đỏ.
D. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của sulfat (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 5,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).
Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng
Từ -78° đến -90°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng tới 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch A: Hòa tan 4,46 g *natri sulfat khan (TT)* trong 900 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 2,3 bằng *dung dịch acid phosphoric 2 M (TT)* và pha loãng thành 1000 ml với *nước*.
Pha động: Acetonitril - dung dịch A (20 : 80).
Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (20 : 80).
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg polymyxin B sulfat chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,4 lần thời gian lưu của pic polymyxin B1.
Thời gian lưu tương đối so với polymyxin B1 (thời gian lưu bằng khoảng 35 min): Polymyxin B2 khoảng 0,5; polymyxin B3 khoảng 0,6; polymyxin B1-I khoảng 0,8.
Kiểm tra tính thích hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa hai pic polymyxin B2 và pic polymyxin B3 không được nhỏ hơn 3,0.
Giới hạn:
Với tạp chất bất kỳ không được quá 3,0 %.
Tổng tạp không được quá 17,0 %.
Bỏ qua các tạp chất có diện tích pic nhỏ hơn 0,7 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2).

Sulfat
Từ 15,5 % đến 17,5 %, tính theo chế phẩm đã làm khô.
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 100 ml *nước* và điều chỉnh đến pH 11 bằng *amoniac (TT)*. Thêm 10,0 ml *dung dịch bari clorid 0,1 M (CĐ)* và khoảng 0,5 mg *đỏ tía phthalein (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch Trilon B 0,1 M (CĐ)*, khi dung dịch bắt đầu chuyển màu thêm 50 ml *ethanol 96 % (TT)*, tiếp tục chuẩn độ tới khi màu xanh tím biến mất.
1 ml *dung dịch bari clorid 0,1 M (CĐ)* tương ứng với 9,606 mg SO_4.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 6,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 60 °C; phosphor pentoxyd; áp suất không quá 670 Pa; 3 h).

Tro sulfat
Không được quá 0,75 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Chất gây sốt
Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm mà không có thêm một qui trình thích hợp nào nhằm loại bỏ chất gây sốt, thì phải đáp ứng yêu cầu về chất gây sốt (Phụ lục 13.4). Với mỗi kilogram thể trọng thỏ, tiêm 1 ml dung dịch có chứa 1,5 mg chế phẩm trong 1 ml nước cất pha tiêm.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả trong phần Tạp chất liên quan với những thay đổi dưới đây.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).
Tính hàm lượng phần trăm polymyxin B3, polymyxin B1-I, và tổng các polymyxins B1, B2, B3 và B1-I theo công thức sau:

$$C_{Bi} = \frac{A_{Bi} \times m_2 \times D_{Bi}}{m_1 \times B_{Bi}}$$

Trong đó:
C_{Bi} là hàm lượng phần trăm của polymyxin B*i*,
A_{Bi} là diện tích pic của polymyxin B*i* trên sắc ký đồ của dung dịch thử,
m_1 là khối lượng chế phẩm thử (tính theo chế phẩm đã làm khô) trong dung dịch thử (mg),
B_{Bi} là diện tích pic của polymyxin B*i* trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1),
m_2 là khối lượng polymyxin B sulfat chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) (mg),
D_{Bi} là hàm lượng phần trăm polymyxin B*i* trong polymyxin B sulfat chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong bao bì kín và vô khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Chế phẩm
Mỡ tra mắt polymyxin và bacitracin.

POLYSORBAT 20
Polysorbatum 20
Polyoxyethylen

Polysorbat 20 là hỗn hợp các ester từng phần của các acid béo, chủ yếu của acid lauric (dodecanoic) với sorbitol (sorbital monolaurerat) và các anhydrid của sorbitol đã được ethoxyl hóa với khoảng 20 phân tử ethylen oxyd cho mỗi phân tử sorbitol và các anhydrid của sorbitol.

Tính chất
Chất lỏng dạng dầu màu vàng hoặc vàng nâu, trong hoặc hơi đục. Tan trong nước, ethanol khan, ethyl acetat và methanol, thực tế không tan trong các dầu béo và parafin lỏng.
Tỷ trọng tương đối khoảng 1,10.
Độ nhớt khoảng 400 mPa·s ở 25 °C.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, D.
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 polysorbat 20 chuẩn.
B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Chỉ số hydroxyl.
C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Chỉ số xà phòng hóa.
D. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Thành phần acid béo.
E. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml *methylen clorid (TT)*, thêm 0,1 g *kali thiocyanat (TT)* và 0,1 g *cobalt nitrat (TT)*. Khuấy bằng đũa thủy tinh. Dung dịch phải có màu xanh lam.

Chỉ số acid
Không được quá 2,0 (Phụ lục 7.2).
Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 50 ml hỗn hợp dung môi như đã được mô tả trong phụ lục 7.2.

Chỉ số hydroxyl
Từ 96 đến 108 (Phụ lục 7.4, phương pháp A).

Chỉ số xà phòng hóa
Từ 40 đến 50 (Phụ lục 7.7).
Dùng 4,0 g chế phẩm, thêm 15,0 ml *dung dịch kali hydroxyd 0,5 M trong ethanol* (CĐ). Đun hồi lưu trong 60 min. Thêm 50 ml *ethanol 96 % (TT)* trước khi chuẩn độ.

Chỉ số peroxyd
Không được quá 10,0.
Cân 10,0 g chế phẩm cho vào cốc dung tích 100 ml, hòa tan bằng 20 ml *acid acetic băng (TT)*. Thêm 1 ml *dung dịch kali iodid bão hòa (TT)* trộn đều và để yên 1 min, thêm 50 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và dùng khuấy từ. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành một mẫu trắng, nếu kết quả chuẩn độ mẫu trắng vượt quá 0,1 ml *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ)* thì đổi hóa chất và chuẩn độ lại.
Chỉ số peroxyd của chế phẩm được tính theo công thức sau:

$$\frac{(n_1 - n_2) \times M \times 1000}{m}$$

Trong đó:
n_1 là số ml *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ)* đã dùng trong mẫu thử.
n_2 là số ml *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ)* đã dùng trong mẫu trắng.
M là nồng độ mol của dung dịch natri thiosulfat (M).
m là lượng chế phẩm đem thử (g).

Thành phần acid béo (Phụ lục 12.9, phương pháp C)
Sử dụng hỗn hợp chuẩn như mô tả ở Bảng 12.9.2 để chuẩn bị dung dịch đối chiếu (a).
Điều kiện sắc ký:
Cột silica nung chảy, kích thước (30 m × 0,32 mm), được phủ *macrogol 20 000* (độ dày phim 0,5 µm).
Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký.*
Tốc độ: 50 cm/s.
Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 14	80 → 220
	14 - 54	220
Buồng tiêm		250
Detector		250

Detector: Ion hóa ngọn lửa.
Thể tích tiêm: 1 µl.
Giới hạn:
Thành phần của các acid béo trong chế phẩm:
Acid caproic: Không được quá 1,0 %.
Acid caprylic: Không được quá 10,0 %.
Acid capric: Không được quá 10,0 %.
Acid lauric: Từ 40,0 % đến 60,0 %.
Acid myristic: Từ 14,0 % đến 25,0 %.
Acid palmitic: Từ 7,0 % đến 15,0 %.
Acid stearic: Không được quá 7,0 %.
Acid oleic: Không được quá 11,0 %.
Acid linoleic: Không được quá 3,0 %.

Ethylen oxyd và dioxan (Phụ lục 10.15, phương pháp 1).
Ethylen oxyd: Không được quá 1 phần triệu.
Dioxan: Không được quá 10 phần triệu.

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Dùng 2,0 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 dung dịch đối chiếu.

Nước
Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1,00 g chế phẩm.

Tro toàn phần
Không được quá 0,25 % (Phụ lục 9.8, phương pháp 2).
Dùng 2,0 g chế phẩm.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chất điện hoạt không ion hóa.

POLYSORBAT 60
Polysorbatum 60

Polysorbat 60 là hỗn hợp các ester từng phần của các acid béo, chủ yếu của acid stearic 50 với sorbitol (sorbital monolaurerat) và các anhydrid của sorbitol đã được ethoxyl hóa với khoảng 20 phân tử ethylen oxyd cho mỗi phân tử sorbitol và các anhydrid của sorbitol.

Tính chất
Khối gel màu nâu hơi vàng, hóa lỏng ở trên 25 °C. Tan trong nước, ethanol khan, ethyl acetat và methanol, thực tế không tan trong các dầu béo và parafin lỏng.
Tỷ trọng tương đối khoảng 1,10.
Độ nhớt khoảng 400 mPa·s ở 30 °C.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, D.
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 polysorbat 60 chuẩn.
B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Chỉ số hydroxyl.
C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Chỉ số xà phòng hóa.
D. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Thành phần acid béo.
E. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml *methylen clorid (TT)*, thêm 0,1 g *kali thiocyanat (TT)* và 0,1 g *cobalt nitrat (TT)*. Khuấy bằng đũa thủy tinh. Dung dịch phải có màu xanh lam.

Chỉ số acid
Không được quá 2,0 (Phụ lục 7.2).
Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 50 ml hỗn hợp dung môi như đã được mô tả trong phụ lục 7.2.

Chỉ số hydroxyl
Từ 81 đến 96 (Phụ lục 7.4, phương pháp A).

Chỉ số xà phòng hóa
Từ 45 đến 55 (Phụ lục 7.7).
Dùng 4,0 g chế phẩm, thêm 15,0 ml *dung dịch kali hydroxyd 0,5 M trong ethanol* (CĐ). Đun hồi lưu trong 60 min. Thêm 50 ml *ethanol 96 % (TT)* trước khi định lượng.

Chỉ số peroxyd
Không được quá 10,0.
Cân 10,0 g chế phẩm cho vào cốc dung tích 100 ml, hòa tan bằng 20 ml *acid acetic băng (TT)*. Thêm 1 ml *dung dịch kali iodid bão hòa (TT)* trộn đều và để yên 1 min, thêm 50 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và dùng khuấy từ. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành một mẫu trắng, nếu kết quả chuẩn độ mẫu trắng vượt quá 0,1 ml *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ)* thì đổi hóa chất và chuẩn độ lại.
Chỉ số peroxyd của chế phẩm được tính theo công thức sau:

$$\frac{(n_1 - n_2) \times M \times 1000}{m}$$

Trong đó:
n_1 là số ml *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ)* đã dùng trong mẫu thử.
n_2 là số ml *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ)* đã dùng trong mẫu trắng.
M là nồng độ mol của dung dịch natri thiosulfat (M).
m là lượng chế phẩm đem thử (g).

Thành phần acid béo (Phụ lục 12.9, phương pháp C)
Sử dụng hỗn hợp chuẩn như chỉ dẫn tại Bảng 12.9.1 để chuẩn bị dung dịch đối chiếu (a).
Điều kiện sắc ký:
Cột silica nung chảy, kích thước (30 m × 0,32 mm), được phủ *macrogol 20 000* (độ dày phim 0,5 µm).
Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký*.
Tốc độ dòng: 50 cm/s.
Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 14	80 → 220
	14 - 54	220
Buồng tiêm		250
Detector		250

Detector: Ion hóa ngọn lửa.
Thể tích tiêm: 1 µl.
Giới hạn:
Thành phần của các acid béo trong chế phẩm:
Acid stearic: Từ 40,0 % đến 60,0 %.
Tổng hàm lượng của acid palmitic và acid stearic không được nhỏ hơn 90,0 %.

Ethylen oxyd và dioxan (Phụ lục 10.15, phương pháp 1).
Ethylen oxyd: Không được quá 1 phần triệu.
Dioxan: Không được quá 10 phần triệu.

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Dùng 2,0 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.

Nước
Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1,00 g chế phẩm.

Tro toàn phần
Không được quá 0,25 % (Phụ lục 9.8, phương pháp 2).
Dùng 2,0 g chế phẩm.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chất diện hoạt không ion hóa.

POLYSORBAT 80
Polysorbatum 80

Polysorbat 80 là hỗn hợp các ester từng phần của các acid béo, chủ yếu của acid oleic với sorbitol và các anhydrid của sorbitol đã được ethoxyl hóa với khoảng 20 phân tử ethylen oxyd cho mỗi phân tử sorbitol và các anhydrid của sorbitol.

Tính chất
Chất lỏng dạng dầu màu vàng hoặc vàng nâu, trong hoặc hơi đục. Tan trong nước, ethanol khan, ethyl acetat và methanol, thực tế không tan trong các dầu béo và parafin lỏng.
Tỷ trọng tương đối khoảng 1,10.
Độ nhớt khoảng 400 mPa·s ở 25 °C.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, D.
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 đối chiếu của polysorbat 80.
B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Chỉ số hydroxyl.
C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Chỉ số xà phòng hóa.
D. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Thành phần acid béo.
E. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml *methylen clorid (TT)*, thêm 0,1 g *kali thiocyanat (TT)* và 0,1 g *cobalt nitrat (TT)*. Khuấy bằng đũa thủy tinh. Dung dịch phải có màu xanh.

Chỉ số acid
Không được quá 2,0 (Phụ lục 7.2).
Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 50 ml hỗn hợp dung môi như đã được mô tả trong phụ lục 7.2.

Chỉ số hydroxyl
Từ 65 đến 80 (Phụ lục 7.4, phương pháp A).

Chỉ số xà phòng hóa
Từ 45 đến 55 (Phụ lục 7.7).
Lấy 4,0 g chế phẩm, thêm 30,0 ml *dung dịch kali hydroxyd 0,5 N trong ethanol (CĐ)*. Đun hồi lưu trong 60 min. Thêm 50 ml *ethanol khan (TT)* trước khi tiến hành chuẩn độ.

Chỉ số peroxyd
Không được quá 10,0.
Cân 10,0 g chế phẩm cho vào cốc dung tích 100 ml, hòa tan bằng 20 ml *acid acetic băng (TT)*. Thêm 1 ml *dung dịch kali iodid bão hòa (TT)* trộn đều và để yên 1 min, thêm 50 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và dùng khuấy từ. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành một mẫu trắng.
Chỉ số peroxyd của chế phẩm được tính theo công thức sau:

$$\frac{(n_1 - n_2) \times M \times 1000}{m}$$

Trong đó:
n_1 là số ml *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ)* đã dùng trong mẫu thử.
n_2 là số ml *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ)* đã dùng trong mẫu trắng.
M là nồng độ mol của dung dịch natri thiosulfat (M).
m là lượng chế phẩm đem thử (g).

Thành phần acid béo (Phụ lục 12.9, phương pháp C)
Sử dụng hỗn hợp chuẩn như chỉ dẫn tại Bảng 12.9.3 để lập đường chuẩn.
Điều kiện sắc ký:
Cột silica nung chảy, kích thước (30 m × 0,32 mm), được phủ *macrogol 20 000* (độ dày phim 0,5 µm).
Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký*.
Tốc độ dòng: 50 cm/s.
Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 14	80 → 220
	14 - 54	220
Buồng tiêm		250
Detector		250

Detector: Ion hóa ngọn lửa.
Thể tích tiêm: 1 µl.
Giới hạn: Thành phần của các acid béo trong chế phẩm:
Acid myristic: Không được quá 5,0 %.
Acid palmitic: Không được quá 16,0 %.
Acid palmitoleic: Không được quá 8,0 %.
Acid stearic: Không được quá 6,0 %.
Acid oleic: Không được nhỏ hơn 58,0 %.
Acid linoleic: Không được quá 18,0 %.
Acid linolenic: Không được quá 4,0 %.

Ethylen oxyd và dioxan
Không được quá 1 phần triệu ethylen oxyd và không được quá 10 phần triệu dioxan.
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2, phương pháp tiêm pha hơi).
Dung dịch ethylen oxyd gốc: Pha loãng 0,5 ml dung dịch ethylen oxyd 5 % trong methylen clorid (đã sẵn có trên thị

trường) thành 50,0 ml bằng *nước* (Chú ý: Dung dịch ổn định trong 3 tháng nếu được bảo quản trong lọ có nắp bằng silicon được phủ bằng polytetrafluoroethylen ở -20 °C). Để nguội dung dịch về nhiệt độ phòng. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 250,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch dioxan gốc: Pha loãng 1,0 ml *dioxan (TT)* thành 200,0 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch acetaldehyd gốc: Cân khoảng 0,100 g *acetaldehyd (TT)* vào bình định mức 100 ml và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch chuẩn: Thêm 2,5 ml dung dịch dioxan gốc vào 6,0 ml dung dịch ethylen oxyd gốc và pha loãng thành 25,0 ml bằng nước.

Dung dịch thử (1): Cân 1,00 g chế phẩm trong lọ dùng cho sắc ký tiêm pha hơi dung tích 10 ml. Thêm 2,0 ml *nước*, đậy kín ngay bằng màng silicon phủ polytetrafluoroethylen và nắp nhôm, trộn đều cẩn thận.

Dung dịch thử (2): Cân 1,00 g chế phẩm trong lọ dùng cho sắc ký tiêm pha hơi dung tích 10 ml. Thêm 2,0 ml dung dịch chuẩn, đậy kín ngay bằng màng silicon phủ polytetrafluoroethylen và nắp nhôm, trộn đều cẩn thận.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 2,0 ml dung dịch acetaldehyd gốc và 2,0 ml dung dịch ethylen oxyd gốc vào lọ dung tích 10 ml và đậy kín ngay bằng màng silicon phủ polytetrafluoroethylen và nắp nhôm, trộn đều cẩn thận.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy kích thước (50 m × 0,53 mm) được phủ *poly(dimethyl)(diphenyl)siloxan* (phim dày 0,5 µm).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký.*

Tốc độ dòng: 4,0 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 3 : 5.

Điều kiện tiêm pha hơi tĩnh: Nhiệt độ cân bằng 80 °C, thời gian cân bằng 30 min.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 18	70 → 250
	18 - 23	250
Buồng tiêm		85
Detector		250

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1,0 ml.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử (1), (2) và dung dịch đối chiếu.

Thời gian lưu tương đối so với ethylen oxyd (thời gian lưu khoảng 6,5 min): Acetaldehyd khoảng 0,9; dioxan khoảng 1,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic của acetaldehyd và pic của dioxan ít nhất là 2,0.

Hàm lượng ethylen oxyd được tính theo công thức sau:

$$\frac{2C_{EO} \times A_a}{A_b - A_a}$$

Trong đó:

C_{EO} là nồng độ ethylen oxyd (µg/ml) trong dung dịch thử (2).

A_a là diện tích pic ethylen oxyd thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử (1).

A_b là diện tích pic ethylen oxyd thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử (2).

Hàm lượng dioxan được tính theo công thức sau:

$$\frac{2 \times 1{,}03 \times C_D \times A_{a'}}{A_{b'} - A_{a'}}$$

Trong đó:

C_D là nồng độ dioxan (µl/ml) trong dung dịch thử (2).

1,03 là khối lượng riêng của dioxan (g/ml).

$A_{a'}$ là diện tích pic dioxan thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử (1).

$A_{b'}$ là diện tích pic dioxan thu được trên sắc ký đồ dung dịch thử (2).

Kim loại nặng

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

Dùng 2,0 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 dung dịch đối chiếu.

Nước

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,00 g chế phẩm.

Tro toàn phần

Không được quá 0,25 % (Phụ lục 9.8, phương pháp 2).

Dùng 2,0 g chế phẩm.

Bảo quản

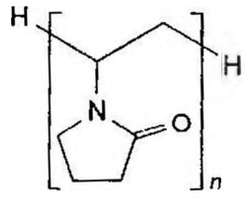
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chất diện hoạt không ion hóa.

POVIDON

Povidonum



$C_{6n}H_{9n-2}N_nO_n$

Povidon là α-hydro-ω-hydropoly[1-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethylen], chứa các polymer mạch thẳng của 1-ethenylpyrrolidin-2-on. Povidon phải chứa từ 11,5 %

đến 12,8 % nitơ (N; ng.t.l: 14,01) tính theo chế phẩm khan. Các dạng khác nhau của povidon được đặc trưng bởi độ nhớt của dung dịch, thể hiện qua giá trị K.

Tính chất

Bột hay mảnh nhỏ màu trắng hoặc trắng ánh vàng, dễ hút ẩm.

Dễ tan trong nước, ethanol 96 % và methanol, rất khó tan trong aceton.

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 povidon chuẩn. Sấy khô chế phẩm ở 105 °C trong 6 h. Dùng 4 mg chế phẩm khô để chuẩn bị mẫu thử.

B. Thêm 10 ml *nước*, 5 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 2 ml *dung dịch kali dicromat 10,6 % (TT)* vào 0,4 ml dung dịch S_1 (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch). Xuất hiện tủa màu vàng cam.

C. Thêm 0,2 ml *dung dịch dimethylaminobenzaldehyd (TT_1)* và 0,1 ml *acid sulfuric (TT)* vào 1 ml dung dịch S_1. Màu hồng xuất hiện.

D. Thêm 5 ml *nước* và 0,2 ml *dung dịch iod 0,05 M (TT)* vào 0,1 ml dung dịch S_1. Màu đỏ xuất hiện.

E. Thêm 10 ml *nước* vào 0,5 g chế phẩm và lắc đều. Chế phẩm tan hoàn toàn.

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)* bằng cách cho từng phần nhỏ chế phẩm vào nước và dùng khuấy từ, pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S_1: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* bằng cách cho từng phần nhỏ chế phẩm vào nước và dùng khuấy từ, pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.1) và màu không đậm hơn dung dịch màu mẫu N_6, VN_6 hoặc $Đ_6$ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH (Phụ lục 6.2).

Từ 3,0 đến 5,0 với chế phẩm có giá trị K ghi trên nhãn nhỏ hơn hoặc bằng 30.

Từ 4,0 đến 7,0 với chế phẩm có giá trị K ghi trên nhãn lớn hơn 30.

Dùng dung dịch S để đo.

Độ nhớt

Với chế phẩm có giá trị độ nhớt ghi trên nhãn nhỏ hơn hoặc bằng 18, dùng dung dịch chế phẩm 50 g/l để đo.

Với chế phẩm có giá trị độ nhớt ghi trên nhãn lớn hơn 18 và nhỏ hơn 95, dùng dung dịch chế phẩm 10 g/l để đo.

Với chế phẩm có giá trị độ nhớt ghi trên nhãn lớn hơn 95, dùng dung dịch chế phẩm 1 g/l để đo.

Để yên 1 h và đo độ nhớt (Phụ lục 6.3, phương pháp 1) của dung dịch ở 25 °C với thời gian chảy tối thiểu là 100 s. Tính giá trị K bằng công thức sau:

$$\frac{1,5\log_{10}\eta - 1}{0,15 + 0,003c} + \frac{\sqrt{300c\log_{10}\eta + (c + 1,5c\log_{10}\eta)^2}}{0,15c + 0,003c^2}$$

Trong đó:

c là nồng độ chế phẩm trong mẫu thử tính theo chế phẩm khan, g/100 ml.

η là độ nhớt động học của dung dịch chế phẩm so với độ nhớt động học của nước.

Yêu cầu:

Giá trị K của chế phẩm ghi trên nhãn nhỏ hơn hoặc bằng 15 phải đạt từ 85,0 % đến 115,0 % so với giá trị ghi trên nhãn.

Giá trị K của chế phẩm ghi trên nhãn hoặc khoảng giá trị K ghi trên nhãn có giá trị trung bình lớn hơn 15 phải đạt từ 90,0 % đến 108,0 % so với giá trị ghi trên nhãn hoặc giá trị trung bình của khoảng ghi trên nhãn.

Aldehyd

Không được quá 0,05 %, tính theo acetaldehyd.

Dung dịch thử: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *dung dịch đệm phosphat pH 9,0 (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Đậy kín và đun nóng 60 °C trong 1 h, sau đó để nguội.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,140 g *acetaldehyd amoni trimer trihydrat (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 200,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch đệm phosphat pH 9,0 (TT)*.

Cách tiến hành: Dùng 3 cuvet có độ dày 1 cm. Cho vào cuvet thứ nhất 0,5 ml dung dịch thử; cuvet thứ hai 0,5 ml dung dịch đối chiếu, cuvet thứ ba 0,5 ml *nước* (mẫu trắng). Lần lượt thêm vào từng cuvet 2,5 ml *dung dịch đệm phosphat pH 9,0 (TT)* và 0,2 ml *dung dịch nicotinamid-adenin dinucleotid (TT)*. Trộn đều và đậy kín. Để yên ở 22 °C ± 2 °C trong 2 min đến 3 min. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của mỗi dung dịch ở bước sóng 340 nm, dùng *nước* làm mẫu trắng. Sau khi đo xong thêm vào mỗi cuvet 0,05 ml *dung dịch aldehyd dehydrogenase (TT)*, trộn đều, đậy kín và để yên ở 22 °C ± 2 °C trong 5 min. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của mỗi dung dịch ở bước sóng 340 nm, dùng *nước* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng aldehyd theo công thức:

$$\frac{(A_{t2} - A_{t1}) - (A_{b2} - A_{b1})}{(A_{s2} - A_{s1})\ (A_{b2} - A_{b1})} \times \frac{100\,000 \times C}{m}$$

Trong đó:

A_{t1} là độ hấp thụ của dung dịch thử trước khi thêm *dung dịch aldehyd dehydrogenase*.

A_{t2} là độ hấp thụ của dung dịch thử sau khi thêm *dung dịch aldehyd dehydrogenase*.

A_{s1} là độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu trước khi thêm *dung dịch aldehyd dehydrogenase*.

A_{s2} là độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu sau khi thêm *dung dịch aldehyd dehydrogenase*.

A_{b1} là độ hấp thụ của dung dịch mẫu trắng trước khi thêm *dung dịch aldehyd dehydrogenase.*
A_{b2} là độ hấp thụ của dung dịch mẫu trắng sau khi thêm *dung dịch aldehyd dehydrogenase.*
m là khối lượng chế phẩm (g) tính theo chế phẩm khan.
C là nồng độ (mg/ml) của acetaldehyd trong dung dịch đối chiếu, tính được bằng cách lấy lượng cân của *acetaldehyd amoni trimer trihydrat* nhân với 0,72.

Peroxyd

Không được quá 0,04 %, tính theo H_2O_2.
Dung dịch gốc: Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương với 4,0 g chế phẩm khan trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử: Thêm 2 ml *dung dịch titan triclorid - acid sulfuric (TT)* vào 25,0 ml dung dịch gốc. Để yên trong 30 min.
Mẫu trắng: Thêm 2 ml *dung dịch acid sulfuric 13 %* (tt/tt) vào 25,0 ml dung dịch gốc.
Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử ở bước sóng 405 nm không được quá 0,35.

Hydrazin

Không được quá 1 phần triệu.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.
Bản mỏng: Silica gel đã được silian hóa F_{254}.
Dung môi khai triển: Nước - methanol (1 : 2).
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương với 2,5 g chế phẩm khan trong 25 ml *nước*. Thêm 0,5 ml *dung dịch salicylaldehyd 5 % trong methanol*. Trộn đều và đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 15 min. Để nguội, thêm 2,0 ml *toluen (TT)*, lắc trong 2 min rồi ly tâm. Sử dụng lớp dịch phía trên.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 90 mg *salicylaldehyd azin (TT)* trong *toluen (TT)* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng *toluen (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 3/4 chiều dài bản mỏng. Để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Giá trị R_f của salicylaldehyd azin khoảng 0,3. Vết tương ứng với salicylaldehyd azin trên sắc đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu.

Acid formic

Không được quá 0,5 %.
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Pha loãng 5 ml *acid percloric (TT)* thành 1000 ml bằng *nước*.
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 2,0 g chế phẩm khan trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi (dung dịch thử gốc). Chuyển hỗn dịch trong nước của nhựa trao đổi ion acid mạnh dùng cho sắc ký cột vào cột có đường kính trong khoảng 0,8 cm để được lớp chất nhồi cao khoảng 20 mm và giữ lớp chất nhồi luôn ngập trong *nước*. Rót 5 ml *nước* vào cột và điều chỉnh tốc độ nhỏ giọt khoảng 20 giọt/phút. Khi mực nước hạ xuống gần tới lớp nhựa trao đổi ion acid mạnh thì rót dung dịch thử gốc vào cột. Bỏ 2 ml dịch rửa giải đầu, lấy 1,5 ml dịch tiếp theo dùng làm dung dịch thử.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,100 g *acid formic khan (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước*.
Điều kiện sắc ký:
Cột dài (25 cm - 30 cm), đường kính trong 4 mm - 8 mm được nhồi pha tĩnh *nhựa trao đổi ion acid mạnh dùng cho cột sắc ký* (5 - 10 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.
Tốc độ dòng: Điều chỉnh để thời gian lưu của acid formic khoảng 11 min.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch đối chiếu 6 lần, độ lệch chuẩn tương đối không được quá 2,0 %.
Giới hạn:
Acid formic: Diện tích pic acid formic trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất A

Không được quá 10 phần triệu.
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Acetonitril - nước* (10 : 90).
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương với 0,250 g chế phẩm khan trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg *1-vinylpyrrolidin-2-on (TT)* (tạp chất A) trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *methanol (TT)*. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg *1-vinylpyrrolidin-2-on (TT)* và 0,5 g *vinyl acetat (TT)* trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Tiền cột kích thước (2,5 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 235 nm.
Tốc độ dòng: Điều chỉnh sao cho thời gian lưu của pic tương ứng với tạp chất A khoảng 10 min.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
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 vinyl acetat ít nhất là 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất A của 6 lần tiêm dung dịch đối chiếu (1) không quá 2,0 %.
Sau khi tiêm dung dịch thử, đợi khoảng 2 min và rửa tiền cột bằng cách cho pha động chạy ngược chiều qua cột trong 30 min với tốc độ dòng như trên.
Giới hạn:
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (1).
Ghi chú:
Tạp chất A: 1-Ethenylpyrrolidin-2-on (1-vinylpyrrolidin-2-on).

Tạp chất B
Không được quá 3,0 %.
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Nước* đã điều chỉnh đến pH 2,4 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương với 0,100 g chế phẩm khan trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,100 g *2-pyrrolidon (TT)* (tạp chất B) trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 3,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *nước*.
Điều kiện sắc ký:
Tiền cột kích thước (2,5 cm × 3 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl dùng cho sắc ký* (5 µm).
Cột kích thước (25 cm × 3 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl dùng cho sắc ký* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 205 nm.
Tốc độ dòng: Điều chỉnh sao cho thời gian lưu của pic tương ứng với tạp chất B khoảng 11 min.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất B của 6 lần tiêm dung dịch đối chiếu không quá 2,0 %.
Sau mỗi lần tiêm dung dịch thử, rửa tiền cột bằng cách cho pha động chạy ngược chiều qua cột trong 30 min với tốc độ dòng như trên.
Giới hạn:
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu.
Ghi chú:
Tạp chất B: Pyrrolidin-2-on (2-pyrrolidon).

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 4. Dùng 2,0 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Không được quá 5,0 % (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
Cân chính xác khoảng 0,100 g chế phẩm (*m* mg) vào bình đốt Kieldahl. Thêm 5 g hỗn hợp gồm 1 g *đồng sulfat (TT)*, 1 g *titan dioxyd (TT)*, 33 g *kali sulfat (TT)* và 3 viên bi thủy tinh. Tráng sạch lượng chế phẩm dính ở cổ bình bằng một lượng nhỏ nước. Thêm 7 ml *acid sulfuric (TT)* dọc theo thành bình và trộn đều bằng cách thỉnh thoảng xoay nhẹ bình. Đậy bình bằng phễu thủy tinh có cuống dài rồi đun nóng từ từ cho đến khi dung dịch có màu xanh ánh vàng và thành bình không còn chất chưa carbon hóa hết. Tiếp tục đun bình trong 45 min rồi làm lạnh. Hòa tan phần chất rắn bằng cách thêm từ từ 20 ml *nước*. Tiếp tục làm lạnh và lắp bình vào bộ cất kéo hơi nước. Thêm 30 ml *dung dịch natri hydroxyd 42 % (TT)* qua phễu. Tráng phễu bằng 10 ml *nước* rồi cất ngay bằng hơi nước. Hứng 80 ml đến 100 ml dịch cất vào bình có chứa 30 ml *dung dịch acid boric 4 % (TT)*, 3 giọt *dung dịch xanh bromocresol - đỏ methyl (TT)* và lượng nước đủ để làm ngập đầu của bộ phận ngưng tụ. Vào cuối quá trình cất, hạ thấp bình hứng sao cho đầu của bộ phận ngưng tụ cao hơn bề mặt của dung dịch acid. Tráng đầu cuối của bộ phận ngưng tụ với một lượng nhỏ *nước*.
Định lượng dịch cất bằng *dung dịch acid sulfuric 0,025 M (CĐ)* cho đến khi màu chuyển từ xanh lá cây sang xanh lam nhạt rồi chuyển sang đỏ tía ánh lục nhạt.
Song song tiến hành mẫu trắng.
1 ml *dung dịch acid sulfuric 0,025 M (CĐ)* tương đương với 0,7004 mg N.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU

Các đặc tính sau liên quan đến povidon dùng như chất trợ tan và chất ổn định trong các dạng bào chế lỏng.

Độ nhớt
Xác định độ nhớt động lực bằng nhớt kế mao quản với dung dịch 10 % (tính theo chế phẩm khô) ở 25 °C. Các giá trị điển hình được trình bày trong Bảng 1.

Khối lượng phân tử (xem Độ nhớt, được biểu thị bằng giá trị K)
Giá trị điển hình được trình bày trong Bảng 1.
Các đặc tính sau liên quan đến povidon dùng như chất kết dính trong viên và cốm.

Bảng 1: Khoảng độ nhớt điển hình và khoảng độ nhớt được biểu thị qua giá trị K.

	Khoảng độ nhớt (mPa·s)	Khối lượng phân tử: Độ nhớt biểu thị bằng giá trị K
Povidon K 12	1,3 - 2,3	11 - 14
Povidon K 17	1,5 - 3,5	16 - 18
Povidon K 25	3,5 - 5,5	24 - 27
Povidon K 30	5,5 - 8,5	28 - 32
Povidon K 90	300 - 700	85 - 95

POVIDON IOD

Povidonum iodinatum

Povidon iod là phức hợp của iod và povidon, phải chứa từ 9,0 % đến 12,0 % iod, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Điều chế

Sử dụng povidon đạt các tiêu chuẩn trong chuyên luận Povidon. Povidon dùng để điều chế povidon iod có thể có hàm lượng acid formic không được quá 2,0 % và hàm lượng nước không được quá 8,0 %.

Tính chất

Bột vô định hình màu nâu vàng hoặc nâu đỏ. Tan trong nước và ethanol 96 %, thực tế không tan trong aceton.

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 povidon iod chuẩn.
B. Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 10 ml *nước* và thêm 1 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)*. Màu xanh lam đậm xuất hiện.

pH

Từ 1,5 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*.

Iodid

Không được quá 6,0 %, tính theo chế phẩm đã làm khô.
Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 100 ml *nước*. Thêm *natri metabisulfit (TT)* đến khi mất màu của iod. Thêm 25,0 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)*, 10 ml *acid nitric (TT)* và 5 ml *dung dịch sắt (III) amoni sulfat 10 % (TT)*. Định lượng bằng *dung dịch amoni thiocyanat 0,1 N (CĐ)*. Tiến hành song song mẫu trắng.
1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 12,69 mg tổng iod. Tính hàm lượng phần trăm của iodid trong chế phẩm bằng cách lấy hàm lượng phần trăm của iod toàn phần tính theo chế phẩm đã làm khô trừ đi hàm lượng phần trăm của iod xác định được từ phép Định lượng.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 8,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 105 °C; 3 h).

Tro sulfat

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

Định lượng

Chuyển 1,000 g chế phẩm vào bình cầu có nắp có chứa 150 ml *nước* và khuấy trong 1 h. Thêm 0,1 ml *dung dịch acid acetic loãng (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)*, dùng *dung dịch hồ tinh bột (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 12,69 mg iod.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Sát trùng.

Chế phẩm

Thuốc nhỏ mắt, thuốc súc miệng, dung dịch thuốc dùng ngoài.

DUNG DỊCH POVIDON IOD

Solutio Povidoni Iodini

Dung dịch povidon iod là dung dịch thuốc dùng ngoài chứa povidon iod.
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 iod, I, từ 0,85 % đến 1,20 % (kl/tt).

Tính chất

Chất lỏng màu nâu thẫm.

Định tính

A. Pha loãng 1 ml chế phẩm với *nước* thành 20 ml. Lấy 1 ml dung dịch vừa pha loãng, thêm vào đó 1 ml dung dịch hỗn hợp gồm 1 ml *hồ tinh bột (TT)* và 9 ml *nước*, dung dịch có màu xanh thẫm.
B. Chuyển 10 ml chế phẩm vào bình nón 50 ml và phủ lên miệng bình miếng giấy lọc đã được tẩm 0,05 ml *hồ tinh bột (TT)*, giấy lọc không chuyển màu xanh trong 60 s.
C. Pha loãng 20 ml chế phẩm với *nước* thành 100 ml. Lấy 10 ml dung dịch này và thêm vào đó từng giọt *dung dịch natri thiosulfat 0,1 M* cho đến khi dung dịch mất màu của iod, để 5 ml cho thử nghiệm D. Lấy 5 ml dung dịch, thêm vào 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và 5 ml *dung dịch kali dicromat 7,0 %*, xuất hiện tủa màu đỏ.
D. Lấy 5 ml dung dịch ở thử nghiệm C để lại, thêm 2 ml *dung dịch amoni cobalthiocyanat* (được chuẩn bị bằng cách hòa tan 3,75 g *cobalt nitrat (TT)* và 15 g *amoni thiocyanat (TT)* trong *nước* rồi thêm *nước* vừa đủ 100 ml, dung dịch pha dùng trong ngày) vừa mới acid hóa bằng *dung dịch acid hydrocloric 5 M (TT)*, dung dịch có tủa màu xanh lam.

pH
Từ 1,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Iodid
Không quá 0,6 % khi tiến hành theo phương pháp sau:
Pha loãng 5 ml dung dịch chế phẩm với *nước* thành 100 ml và thêm *natri metabisulfit (TT)* cho đến khi màu của iod biến mất. Thêm 25 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)*, 10 ml *acid nitric (TT)* và 5 ml *dung dịch sắt (III) amoni sulfat 10 % (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch amoni thiocyanat 0,1 N (CĐ)*. Tiến hành song song mẫu trắng trong cùng điều kiện.
1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 12,69 mg iod toàn phần.
Tính hàm lượng phần trăm iod toàn phần và trừ cho hàm lượng phần trăm của iod đã được xác định trong phần định lượng để thu được hàm lượng phần trăm của iodid.

Định lượng
Lấy 10,0 ml chế phẩm, thêm 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 150 ml, chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,02 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch natri thiosulfat 0,02 N (CĐ)* tương đương với 2,538 mg iod, I.

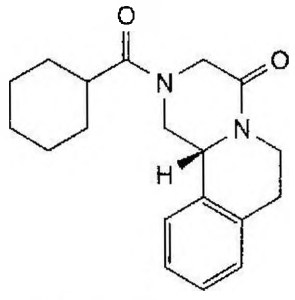
Bảo quản
Trong bao bì kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc bôi ngoài da chống nhiễm khuẩn.

Hàm lượng thường dùng
Dung dịch 10 %.

PRAZIQUANTEL

Praziquantelum



và đồng phân đối quang

$C_{19}H_{24}N_2O_2$ P.t.l: 312,4

Praziquantel là (11b*RS*)-2-(cyclohexylcarbonyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4*H*-pyrazino[2,1-a] isoquinolin-4-on, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_{19}H_{24}N_2O_2$ 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, dễ tan trong ethanol 96 % và 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 praziquantel chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng biệt 50 mg chế phẩm và 50 mg praziquantel chuẩn trong 2 ml *methanol (TT)*. Bốc hơi và làm khô cắn ở nhiệt độ 60 °C và dưới áp suất không quá 0,7 kPa. Ghi lại phổ hồng ngoại của các cắn mới thu được.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril (TT) - nước dùng cho sắc ký (45 : 55).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40,0 mg praziquantel chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2 mg praziquantel chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A và B) trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 210 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (2) và (3).
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của praziquantel.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo praziquantel chuẩn dùng để kiểm tra tính thích hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A và tạp chất B.
Thời gian lưu tương đối so với praziquantel (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất A khoảng 0,6; tạp chất B khoảng 2,2.
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 praziquantel ít nhất là 3,0.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B với 1,4.

Tạp chất A, B: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).
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 (3) (0,10 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: (11b*RS*)-2-benzoyl-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4*H*-pyrazino[2,1-*a*]isoquinolin-4-on.
Tạp chất B: 2-(cyclohexylcarbonyl)-2,3,6,7-tetrahydro-4*H*-pyrazino[2,1-*a*]isoquinolin-4-on.
Tạp chất C: *N*-formyl-*N*-[2-oxo-2-(1-oxo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)- yl)ethyl]cyclohexanecarboxamid.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm 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 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; áp suất không quá 0,7 kPa; phosphor pentoxyd; 50 °C; 2 h).

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 (2) và dung dịch đối chiếu (1).
Tính hàm lượng $C_{19}H_{24}N_2O_2$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic praziquantel thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{19}H_{24}N_2O_2$ của praziquantel chuẩn.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc trị giun sán.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN PRAZIQUANTEL
Tabellae Praziquanteli

Là viên nén chứa praziquantel.
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 praziquantel, $C_{19}H_{24}N_2O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Dung dịch chế phẩm trong phần thử độ hòa tan phải có phổ hấp thụ tử ngoại tương ứng với phổ của dung dịch praziquantel chuẩn và phải có một cực đại hấp thụ tại bước sóng 263 nm ± 1 nm.
B. 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 praziquantel trong 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 hydrocloric 0,1 M (TT)* có chứa 2 mg *natri lauryl sulfat (TT)* trong 1 ml.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 60 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui 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). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 263 nm ± 1 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch praziquantel chuẩn 0,06 % trong môi trường hòa tan. Tính lượng praziquantel, $C_{19}H_{24}N_2O_2$, hòa tan dựa vào các độ hấp thụ đo được và nồng độ $C_{19}H_{24}N_2O_2$ trong dung dịch chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng praziquantel so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - nước (60 : 40), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng chính xác praziquantel chuẩn trong pha động để được dung dịch có nồng độ 0,18 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,15 g praziquantel cho vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm 5 min, thêm pha động đến định mức, lắc đều. Lọc. Pha loãng 3,0 ml dịch lọc thu được thành 25 ml bằng pha động, lắc đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.

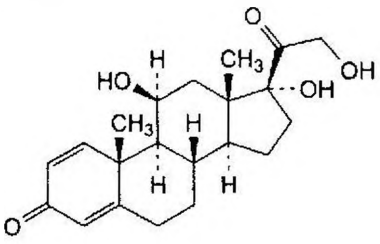
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng không được lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trên sắc ký đồ của các lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng praziquantel, $C_{19}H_{24}N_2O_2$, trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{19}H_{24}N_2O_2$ của praziquantel chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ dưới 30 °C.

Loại thuốc
Thuốc trị giun sán.

Hàm lượng thường dùng
600 mg.

PREDNISOLON
Prednisolonum



$C_{21}H_{28}O_5$ P.t.l: 360,4

Prednisolon là 11β,17,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion, phải chứa từ 96,5 % đến 102,0 % $C_{21}H_{28}O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, đa hình, dễ hút ẩm. Rất khó tan trong nước, tan trong ethanol 96 % và methanol, hơi tan trong aceton và khó tan trong methylen clorid.

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 prednisolon chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chuẩn trong *aceton (TT)*, bốc hơi trên cách thủy đến khô và ghi lại phổ hồng ngoại của các cắn mới thu được.
B. Trong phần Định lượng: Pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải có thời gian lưu và diện tích pic tương tự với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).

Góc quay cực riêng
Từ +113° đến +119°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (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). Tiến hành tránh ánh sáng.
Pha động A: Nước.
Pha động B: Acetonitril - methanol (50 : 50).
Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - nước (40 : 60).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 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 (1): Hòa tan 5 mg prednisolon chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B và C) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg prednisolon chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất F và J) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): 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 (4): Hòa tan 25,0 mg prednisolon chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 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 (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1 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 - 14	60	40
14 - 20	60 → 20	40 → 80
20 - 25	20	80

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo prednisolon 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 A, B và C. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo prednisolon chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất F và J.
Thời gian lưu tương đối so với prednisolon (thời gian lưu khoảng 12 min): Tạp chất F khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,9; tạp chất A khoảng 1,05; tạp chất J khoảng 1,5; tạp chất C khoảng 1,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 3; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất A so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất A và pic prednisolon.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Tạp chất F: Diện tích pic tạp chất F không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

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

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 (3) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 15 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

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

Tạp chất B: 17,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,11,20-trion (prednison).

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

Tạp chất D: 6β,11β,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion (6β- hydroxyprednisolon).

Tạp chất E: 11β,14α,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion (14α- hydroxyprednisolon).

Tạp chất F: 11α,17,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion (11-*epi*-prednisolon).

Tạp chất G: 11β,17,20β,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3-on (20β-hydroxyprednisolon).

Tạp chất H: 11β,17,21-trihydroxypregna-1,4,6-trien-3,20-dion (Δ^6-prednisolon).

Tạp chất I: 11β,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion (17 -deoxyprednisolon).

Tạp chất J: 17,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion (11 - deoxyprednisolon).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(0,500 g; 105 °C).

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).

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{21}H_{28}O_5$ 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 $C_{21}H_{28}O_5$ trong prednisolon chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Corticosteroid.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN PREDNISOLON

Tabellae Prednisoloni

Là viên nén chứa prednisolon.

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 của prednisolon, $C_{21}H_{28}O_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên với *aceton (TT)*, lọc và bay hơi dịch lọc đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ đối chiếu của prednisolon.

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

Bản mỏng: Kieselguhr G được xử lý bằng cách đặt bản mỏng khô vào bình có chứa hỗn hợp *formamid - aceton* (1 : 9). Để dung môi chạy hết chiều dài bản mỏng, lấy bản mỏng ra và để bay hơi hết dung môi. Sử dụng bản mỏng trong vòng 2 h.

Dung môi khai triển: Cloroform.

Dung môi hòa tan: Cloroform - methanol (9 : 1).

Dung dịch thử: Lấy 25 mg cắn thu được ở phép thử A hòa tan trong 10 ml dung môi hòa tan.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg prednisolon chuẩn trong 10 ml dung môi hòa tan.

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cùng chiều chạy dung môi như khi xử lý bản mỏng đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và sấy bản mỏng 15 min ở 120 °C, phun lên bản mỏng nóng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)*. Sấy tiếp bản mỏng ở 120 °C thêm 10 min. Để nguội. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm, và kích thước với vết chính thu được từ dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) chỉ cho 1 vết.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trong bình định mức 1000 ml, trộn 220 ml *tetrahydrofuran (TT)* với 700 ml *nước*, trộn đều cẩn thận

và để cho cân bằng. Pha loãng thành 1000,0 ml bằng *nước* và trộn đều.
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng 10 mg prednisolon với 25 ml *methanol (TT)* trong 10 min và lắc siêu âm trong 2 min. Lọc và rửa phễu lọc 2 lần, mỗi lần bằng 10 ml *methanol (TT)*. Tập trung dịch lọc và dịch rửa, bốc hơi đến khô bằng cất quay trong cách thủy ấm. Hòa tan cắn thu được trong 10 ml *tetrahydrofuran (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung dịch *tetrahydrofuran (TT)* 50 % (tt/tt).
Dung dịch phân giải: Hòa tan 2 mg prednisolon chuẩn và 2 mg hydrocortison chuẩn trong pha động để được 100,0 ml.
Mẫu trắng: Dung dịch *tetrahydrofuran (TT)* 50 % (tt/tt).
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm), Cột Alltima C18 là thích hợp.
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.
Nhiệt độ cột: 45 °C.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Cân bằng cột bằng pha động khoảng 30 min.
Tiêm dung dịch phân giải. Khi sắc ký đồ ghi được trong điều kiện trên thì thời gian lưu của prednisolon khoảng 14 min và của hydrocortison khoảng 15,5 min. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic prednisolon và pic hydrocortison ít nhất là 2,2. Nếu cần thiết, có thể điều chỉnh tỉ lệ của tetrahydrofuran trong pha động.
Tiêm lần lượt theo thứ tự mẫu trắng, dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Tiến hành sắc ký trong khoảng thời gian gấp 4,5 lần thời gian lưu của pic chính.
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (1 %). Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (3 %). Bỏ qua các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu và các pic có thời gian lưu là 3 min hoặc nhỏ hơn.

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: 45 min.
*Cách tiến hành:*Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc.
Tiến hành xác định lượng prednisolon hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Định lượng.
So sánh với dung dịch chuẩn prednisolon pha trong *nước* có nồng độ tương đương, có thể dùng một lượng nhỏ *methanol (TT)* (không quá 5 % thể tích) để hòa tan chuẩn trước khi hòa loãng với *nước*.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng prednisolon, $C_{21}H_{28}O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

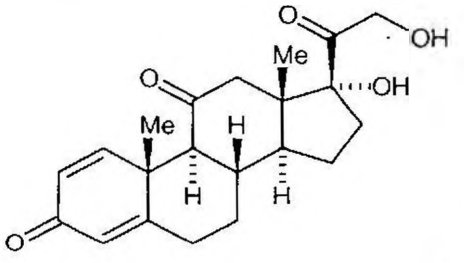
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - nước (58 : 42).
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,005 % prednisolon chuẩn và 0,0075 % dexamethason chuẩn (nội chuẩn) trong hỗn hợp *methanol - nước* (58 : 42).
Dung dịch thử (1): Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 5 mg prednisolon vào bình định mức 100 ml, thêm 58 ml *methanol (TT)* lắc trong 10 min, thêm *nước* đến định mức, lắc đều, lọc.
Dung dịch thử (2): Tiến hành như dung dịch thử (1) nhưng thêm 10 ml dung dịch dexamethason 0,075 % trong *methanol (TT)* (nội chuẩn) và 48 ml *methanol (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (20 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 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 chuẩn, độ phân giải giữa hai pic prednisolon và dexamethason phải lớn hơn 2,5. Số đĩa lý thuyết tính trên pic prednisolon, phải lớn hơn 15000/m.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và các dung dịch thử.
Tính hàm lượng prednisolon, $C_{21}H_{28}O_5$, có trong viên dựa vào tỷ lệ diện tích pic prednisolon và dexamethason thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử (2) và hàm lượng $C_{21}H_{28}O_5$ của prednisolon chuẩn.

Bảo quản
Trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Corticosteroid.

Hàm lượng thường dùng
5 mg.

PREDNISON
Prednisonum



$C_{21}H_{26}O_5$ P.t.l: 358,4

Prednison là 17,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,11,20-trion; phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{21}H_{26}O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình, trắng hay gần như trắng. Thực tế không 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, B.

Nhóm II: 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 prednison chuẩn. Nếu hai phổ có sự khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong thể tích tối thiểu *aceton (TT)*, bốc hơi dung môi trên cách thủy đến khô, lấy các cắn ghi phổ lại.

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi khai triển: Nước - methanol - ether - methylen clorid (1,2 : 8 : 15 : 77).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 9) và pha loãng thành 10 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg prednison chuẩn trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 9) và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg betamethason chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 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 15 cm, lấy bản mỏng ra, để 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 giống về vị trí và kích thước với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)*, sấy ở nhiệt độ 120 °C trong 10 min hay đến khi xuất hiện vết, để nguội và quan sát dưới ánh sáng thường và tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng thường, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại và kích thước với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách rõ ràng.

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi khai triển: Nước - methanol - ether - methylen clorid (1,2 : 8 : 15 : 77).

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

Dung dịch thử (2): Lấy 0,4 ml dung dịch A cho vào một ống thủy tinh (100 mm × 20 mm) có nút mài hay có nắp polytetrafluoroethylen và làm bay hơi dung môi bằng cách đun nóng nhẹ dưới luồng khí nitrogen. Thêm 2 ml *dung dịch acid acetic 15 %* (tt/tt) và 50 mg *natri bismuthat (TT)*. Đậy nút ống và lắc hỗn dịch bằng máy lắc cơ học 1 h trong điều kiện tránh ánh sáng. Thêm tiếp 2 ml *dung dịch acid acetic 15 %* (tt/tt) và lọc vào bình gạn 50 ml, rửa phễu lọc hai lần, mỗi lần với 5 ml *nước*. Lắc dịch lọc trong với 10 ml *methylen clorid (TT)*. Rửa lớp dung môi hữu cơ với 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, sau đó bằng *nước* hai lần, mỗi lần với 5 ml. Loại nước bằng *natri sulfat khan (TT)*.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Chuẩn bị giống dung dịch thử (2) nhưng thay 0,4 ml dung dịch A bằng 0,4 ml dung dịch B.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1); 50 µl dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2), chấm hai dung dịch cuối từng lượng nhỏ một để được những vết nhỏ. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của các dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết trên sắc ký đồ của các dung dịch đối chiếu tương ứng. Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)*, sấy ở nhiệt độ 120 °C trong 10 min hay đến khi xuất hiện vết, để nguội và quan sát dưới ánh sáng thường và tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của các dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng thường, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại và kích thước với vết trên sắc ký đồ của các dung dịch đối chiếu tương ứng. Các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2) có R_f cao hơn hẳn R_f của các vết trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).

D. Cho khoảng 2 mg chế phẩm vào 2 ml *acid sulfuric (TT)* và lắc để hòa tan. Trong vòng 5 min, màu vàng xuất hiện cùng với huỳnh quang xanh lam dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Đổ dung dịch này vào 10 ml *nước* và lắc đều, màu bị nhạt dần nhưng huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại không bị mất đi.

Góc quay cực riêng

Từ +167° đến +175°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong *dioxan (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trong bình định mức 1000 ml, trộn 100 ml *acetonitril (TT)* với 200 ml *methanol (TT)* và 650 ml *nước*, để yên cho cân bằng, thêm *nước* đến vạch và lắc đều.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *methanol (TT).*
Dung dịch phân giải: Hòa tan 2 mg prednison chuẩn và 2 mg prednisolon chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 45 °C.
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 2,5 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)	Ghi chú
0	100	0	Đẳng dòng.
25	100	0	Bắt đầu gradient tuyến tính.
40	40	60	Kết thúc sắc ký, chuyển sang 100 B.
41	0	100	Bắt đầu chạy với B.
46	0	100	Kết thúc chạy với B, quay lại chạy 100 A.
47	100	0	Bắt đầu cân bằng cột với A.
52 = 0	100	0	Kết thúc cân bằng cột, bắt đầu mũi tiêm tiếp theo.

Cân bằng cột ít nhất 30 min với pha động B, sau đó 5 min với pha động A. Để tiến hành mũi tiêm tiếp theo dùng điều kiện đã ghi trong bảng trên từ phút 40,0 đến phút 52,0. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu không dưới 50 % thang đo.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, thời gian lưu của pic prednison khoảng 19 min và của pic prednisolon khoảng 23 min. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic prednison và pic prednisolon ít nhất là 2,7. Nếu cần điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động A.
Tiêm mẫu trắng là *methanol (TT),* dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Diện tích của bất kỳ vết phụ nào ngoài vết chính không được lớn hơn 0,25 lần diện tích của pic chính của dung dịch đối chiếu (0,25 %).
Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 0,75 lần diện tích của pic chính của dung dịch đối chiếu (0,75 %).
Bỏ qua các pic ứng với pic của mẫu trắng và pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính của dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 100 °C đến 105 °C).

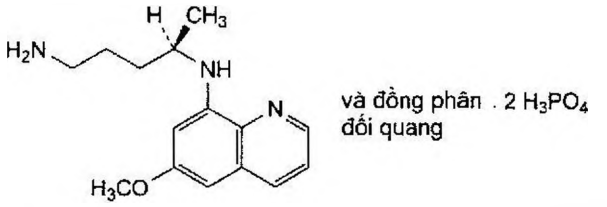
Định lượng
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *ethanol 96 % (TT).* Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 238 nm.
Tính hàm lượng $C_{21}H_{26}O_5$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 425 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở 238 nm.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Corticosteroid.

Chế phẩm
Viên nén.

PRIMAQUIN DIPHOSPHAT
Primaquini diphosphas



và đồng phân . 2 H_3PO_4
đối quang

$C_{15}H_{21}N_3O.2H_3PO_4$ P.t.l: 455,3

Primaquin diphosphat là (4*RS*)-N^4-(6-methoxyquinolin-8-yl)pentan-1,4-diamin bisphosphat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{15}H_{21}N_3O.2H_3PO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu da cam. Tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.
Chảy ở khoảng 200 °C kèm theo phân hủy.

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 primaquin diphosphat chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dạng đĩa nén.
Hòa tan riêng biệt 0,1 g chế phẩm và 0,1 g chất chuẩn trong 5 ml *nước,* thêm 2 ml *dung dịch amoniac 2 M (TT),*

5 ml *methylen clorid (TT)* và lắc. Làm khan lớp *methylen clorid* bằng 0,5 g *natri sulfat khan (TT)*. Chuẩn bị mẫu trắng dùng 0,3 g *kali bromid (TT)*. Nhỏ từng giọt một 0,1 ml lớp methylen clorid lên đĩa, để methylen clorid bốc hơi hết giữa các lần nhỏ, rồi làm khô đĩa ở 50 °C trong 2 min.

B. Phương pháp đo quang phổ hấp thụ UV-VIS (Phụ lục 4.1).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 15 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.

Phổ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử (1) trong khoảng bước sóng từ 310 nm đến 450 nm phải cho 2 cực đại hấp thụ ở 332 nm và 415 nm. Độ hấp thụ riêng ở các cực đại này lần lượt là từ 45 đến 52 và từ 27 đến 35.

Phổ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử (2) trong khoảng bước sóng từ 215 nm đến 310 nm phải cho 3 cực đại hấp thụ ở 225 nm, 265 nm và 282 nm. Độ hấp thụ riêng ở các cực đại này lần lượt là từ 495 đến 515, từ 335 đến 350 và từ 330 đến 345.

C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Tiến hành càng nhanh càng tốt trong điều kiện tránh ánh sáng. Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.

Dung môi khai triển: *Amoniac đậm đặc - methanol - methylen clorid* (1 : 40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong 5 ml *nước* và pha loãng thành 10 ml bằng *methanol (TT)*. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng hỗn hợp đồng thể tích của *methanol (TT)* và *nước*.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg primaquin diphosphat chuẩn trong 5 ml *nước* và pha loãng thành 10 ml bằng *methanol (TT)*.

Cách tiến hành: Rửa bản mỏng trước bằng dung môi khai triển. Để bản mỏng khô ngoài không khí. Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên và triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra để 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 ứng về vị trí và kích thước so với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

D. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml *nước*, thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và chiết 2 lần, mỗi lần với 5 ml *methylen clorid (TT)*. Lớp nước, sau khi đã acid hóa bằng *acid nitric* (*TT*), phải cho phản ứng (B) của phosphat (Phụ lục 8.1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Amoniac đậm đặc - methanol - hexan - methylen clorid* (0,1 : 10 : 45 : 45).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi. Thêm 0,2 ml *amoniac đậm đặc (TT)* vào 1,0 ml dung dịch thu được và lắc với 10,0 ml pha động. Dùng lớp dịch trong ở phía dưới.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg primaquin diphosphat chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi. Thêm 0,2 ml *amoniac đậm đặc (TT)* vào 1,0 ml dung dịch thu được và lắc với 10,0 ml pha động. Dùng lớp dịch trong ở phía dưới.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 3,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): 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 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *silica gel dùng cho sắc ký* (10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 261 nm.

Tốc độ dòng: 3,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian ít nhất gấp 2 lần thời gian lưu của primaquin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), pic ngay trước pic chính có diện tích pic bằng khoảng 6 % so với diện tích pic chính; độ phân giải giữa pic ở ngay trước pic chính và pic chính ít nhất là 2,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 5 đối với pic chính.

Giới hạn:

Tổng diện tích pic của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (3,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,2000 g chế phẩm trong 40 ml *acid acetic khan (TT)* bằng cách đun nóng nhẹ. Để nguội và chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 22,77 mg $C_{15}H_{21}N_3O.2H_3PO_4$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống sốt rét.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN PRIMAQUIN DIPHOSPHAT

Tabellae Primaquini diphosphas

Là viên nén chứa primaquin diphosphat.

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 primaquin diphosphat, $C_{15}H_{21}N_3O.2H_3PO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với 10 mg primaquin diphosphat với 5 ml *nước*, lọc. Thêm vào dịch lọc thu được 1 ml dung dịch *ceri amoni sulfat 5 % trong acid nitric loãng*, dung dịch có màu tím đậm.

B. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với 50 mg primaquin diphosphat với 5 ml *nước*, lọc. Thêm vào dịch lọc thu được 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, lọc. Trung tính hóa dịch lọc bằng *dung dịch acid nitric loãng (TT)*, dung dịch thu được cho phản ứng đặc trưng của phosphat (Phụ lục 8.1).

C. Lắc kỹ một lượng bột viên với *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ primaquin diphosphat khoảng 15 µg/ml, lọc. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được phải có cực đại hấp thụ ở bước sóng 265 nm và 282 nm.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu; pha loãng với môi trường hòa tan (nếu cần). Xác định hàm lượng primaquin diphosphat được hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). So sánh với dung dịch primaquin diphosphat chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan.

Pha động: Methanol - dung dịch natri pentansulfonat (có thể điều chỉnh tỷ lệ cho thích hợp).

Dung dịch natri pentansulfonat: Hòa tan 961 mg *natri pentansulfonat (TT)* và 1 ml *acid acetic băng (TT)* vào 400 ml *nước*, trộn đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm), được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 2 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 chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trên sắc ký đồ từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 3,0 %. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng primaquin diphosphat, $C_{15}H_{21}N_3O.2H_3PO_4$, được hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{15}H_{21}N_3O.2H_3PO_4$ của primaquin diphosphat chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng primaquin diphosphat so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

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 0,2 g primaquin diphosphat vào một cốc có mỏ, thêm 50 ml *nước* và khoảng 5 ml *acid hydrocloric (TT)*. Tiến hành chuẩn độ bằng *dung dịch natri nitrit 0,05 M (CĐ)* theo Phương pháp chuẩn độ bằng nitrit (Phụ lục 10.4).

1 ml *dung dịch natri nitrit 0,05 M (CĐ)* tương đương với 22,77 mg $C_{15}H_{21}N_3O.2H_3PO_4$.

Bảo quản

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

Loại thuốc

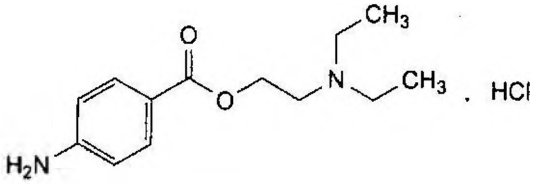
Chống sốt rét.

Hàm lượng thường dùng

13,2 mg primaquin diphosphat (tương ứng với 7,5 mg primaquin base).

PROCAIN HYDROCLORID

Procaini hydrochloridum



$C_{13}H_{20}N_2O_2.HCl$ P.t.l: 272,8

Procain hydroclorid là 2-(diethylamino)ethyl-4-amino benzoat hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{13}H_{20}N_2O_2.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Rất tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, E.

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 procain hydroclorid chuẩn.

B. Điểm chảy từ 154 °C đến 158 °C (Phụ lục 6.7).

C. Thêm 0,5 ml *acid nitric bốc khói (TT)* vào 5 mg chế phẩm, bốc hơi tới khô trên cách thủy. Để nguội rồi hòa tan cặn trong 5 ml *aceton (TT)*, thêm 1 ml *dung dịch kali hydroxyd 0,1 M trong ethanol (TT)*. Chỉ có màu đỏ nâu xuất hiện.

D. Thêm 2 ml *nước*, 0,5 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* vào 0,2 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), lắc đều và thêm 1 ml dung dịch *kali permanganat (TT)* 0,1 %. Màu biến mất ngay.

E. Chế phẩm cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).
F. Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 100 ml bằng *nước*. 2 ml dung dịch thu được cho phản ứng đặc trưng của amin thơm bậc nhất (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 dioxyd (TT)* và pha loãng thành 50 ml bằng cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Từ 5,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).
Pha loãng 4 ml dung dịch S thành 10 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)*.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Acid acetic băng - hexan - dibutyl ether* (4 : 16 : 80).
Dung dịch thử: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10 ml bằng cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg *acid 4-aminobenzoic (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 100 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *nước*.
Cách tiến hành: Chấm riêng rẽ lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 10 cm, lấy bản mỏng ra và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (0,05 %). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử nằm trên đường xuất phát.

Kim loại nặng
Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi, lọc. Lấy 10 ml dịch lọc tiến hành theo phương pháp 5. Dùng 5 ml *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).
(1,00 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 0,400 g chế phẩm trong 50 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*, thêm 3 g *kali bromid (TT)*. Làm lạnh trong nước đá và chuẩn độ chậm bằng *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo ampe (Phụ lục 10.1).
1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* tương đương với 27,28 mg $C_{13}H_{20}N_2O_2$.HCl.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Gây tê tại chỗ.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM PROCAIN HYDROCLORID
Injectio Procaini hydrochloridi

Là dung dịch vô khuẩn của procain hydroclorid 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 procain hydroclorid, $C_{13}H_{20}N_2O_2$.HCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

Định tính
A. Bay hơi đến khô một thể tích chế phẩm tương đương với 30 mg procain hydroclorid trên cách thủy. Tiếp tục làm khô cắn trong bình hút ẩm với silica gel trong 18 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của procain hydroclorid chuẩn.
B. Hòa tan 10 mg cắn thu được ở mục A trong 1 ml *nước*, thêm 1 giọt *acid hydrocloric (TT)* và 1 giọt *dung dịch natri nitrit 10 % (TT)*, sau 1 min đến 2 min thêm 1 ml *dung dịch 2-naphtol trong kiềm (TT)*, lắc đều, sẽ có tủa màu đỏ.
C. Chế phẩm phải cho phản ứng của clorid (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 3,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Acid 4-aminobenzoic
Không được quá 1,2 %.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel H* và *natri carboxymethylcellulose*.
Dung môi khai triển: *Benzen - acid acetic băng - aceton - methanol* (14 : 1 : 1 : 4).
Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm trong *ethanol (TT)* để được dung dịch có chứa 2,5 mg procain hydroclorid trong 1 ml.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch *acid 4-aminobenzoic (TT)* trong *ethanol (TT)* chứa 30 µg trong 1 ml.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng để khô ngoài không khí và phun *dung dịch*

p-dimethylamino benzaldehyd (hỗn hợp của 100 ml *dung dịch p-dimethylamino benzaldehyd 2 % trong ethanol (TT)* và 5 ml *acid acetic băng (TT)*). Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết tương ứng với acid 4-aminobenzoic không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

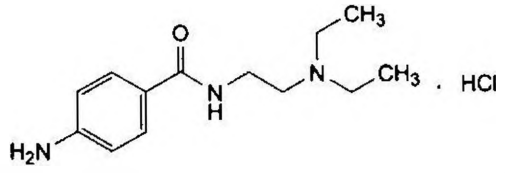
Định lượng
Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương với 0,2 g procain hydroclorid, thêm 50 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*, 3 g *kali bromid (TT)*. Làm lạnh trong nước đá đến nhiệt độ khoảng 10 °C đến 15 °C. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri nitrit 0,05 M (CĐ)* (Phụ lục 10.4). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch natri nitrit 0,05 M (CĐ)* tương đương với 13,64 mg $C_{13}H_{20}N_2O_2$.HCl.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Gây tê tại chỗ, gây tê cột sống.

Hàm lượng thường dùng
1 %, 2 %, 5 %.

PROCAINAMID HYDROCLORID
Procainamidi hydrochloridum



$C_{13}H_{21}N_3O$. HCl P.t.l: 271,8

Procainamid hydroclorid là 4-amino-*N*-[2-(diethyl-amino) ethyl]-benzamid hydroclorid, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{13}H_{21}N_3O$.HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hay vàng rất nhạt, dễ hút ẩm.
Rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, khó tan trong aceton, thực tế không tan trong ether.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, D.
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 procainamid hydroclorid chuẩn.
B. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được từ bước sóng 220 nm đến 350 nm cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 273 nm. A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại phải từ 580 đến 610.
C. Điểm chảy: 166 °C đến 170 °C (Phụ lục 6.7).
D. Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 5 ml bằng *nước*. Dung dịch thu được cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).
E. Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 2 ml bằng *nước*. 1 ml dung dịch thu được cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (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 dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn màu mẫu N_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Dung dịch S phải có pH từ 5,6 đến 6,3 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan
Không được quá 0,5 %.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Acid acetic băng - nước - butanol* (15 : 30 : 60).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 200 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*.
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 12 cm. Để khô bản mỏng trong luồng không khí lạnh. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ, bất kỳ vết phụ nào của dung dịch thử cũng không được đậm màu hơn vết của dung dịch đối chiếu.

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 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 0,250 g chế phẩm trong 50 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*, thêm 3 g *kali bromid (TT)*, làm lạnh

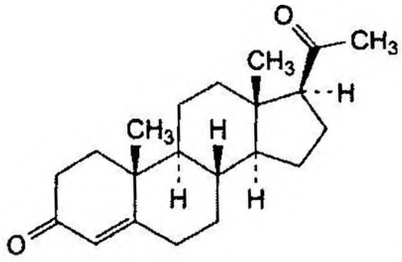
trong nước đá và chuẩn độ chậm bằng *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo ampe (Phụ lục 10.1).
1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* tương đương với 27,18 mg $C_{13}H_{21}N_3O.HCl$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống loạn nhịp tim.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, viên nén.

PROGESTERON
Progesteronum



$C_{21}H_{30}O_2$ P.t.l: 314,5

Progesteron là pregn-4-en-3,20-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{21}H_{30}O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, đa hình.
Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol, hơi tan trong aceton và dầu béo.

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 progesteron chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và progesteron chuẩn trong *ethanol (TT)*, bốc hơi đến khô và ghi lại phổ hồng ngoại của các cắn mới thu được.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Ethyl acetat - methylen clorid* (33 : 66).
Hỗn hợp dung môi: *Methylen clorid - methanol* (9 : 1).
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg progesteron chuẩn trong hỗn hợp dung môi tan và pha loãng thành 10 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 3/4 chiều dài bản mỏng, để bản mỏng khô ngoài không khí rồi 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, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
Phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)*, sấy ở 120 °C trong 15 min, để nguội rồi quan sát dưới dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí và kích thước dưới ánh sáng ban ngày và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại 365 nm khi so với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Góc quay cực riêng
Từ +186° đến +194°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *ethanol (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).
Pha động A: *Nước*.
Pha động B: *Acetonitril (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,0 mg progesteron chuẩn và 2,0 mg tạp chất C chuẩn của progesteron trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *methanol (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel hình cầu dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 241 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 - 20	50	50
20 - 27	50 → 20	50 → 80
27 - 45	20	80
45 - 50	50	50

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 progesteron ít nhất là 1,5.
Giới hạn:
Tạp chất bất kỳ: 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 (2) (0,5 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 0,8 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,8 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Pregna-4,14-dien-3,20-dion.

Tạp chất B: (20*S*)-20-hydroxypregn-4-en-3-on.

Tạp chất C: (20*R*)-20-hydroxypregn-4-en-3-on.

Tạp chất D: (20*S*)-3-oxopregn-4-en-20-yl acetat.

Tạp chất E: (20*R*)-3-oxopregn-4-en-20-yl acetat.

Tạp chất F: 21-(cyclohex-1-enyl)pregn-4-en-3,20-dion.

Tạp chất G: 21-(cyclohexyliden)pregn-4-en-3,20-dion.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(0,500 g; 105 °C; 2 h).

Định lượng

Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 241 nm.

Tính hàm lượng $C_{21}H_{30}O_2$ trong chế phẩm theo giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 241 nm là 535.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Hormon sinh dục nữ progestin.

Chế phẩm

Thuốc tiêm dạng dầu để tiêm bắp, nang mềm, gel bôi âm đạo.

NANG MỀM PROGESTERON

Molles capsulae Progesteroni

Là nang mềm chứa progesteron.

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 progesteron, $C_{21}H_{30}O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Chèn một miếng bông thủy tinh vào đáy của cột sắc ký có chiều dài khoảng 20 cm và đường kính khoảng 2,5 cm. Trộn đều 8 ml *nitromethan (TT)* với khoảng 7 g *silica gel dùng cho sắc ký cột* trong một cốc có mỏ 150 ml cho đến khi đồng nhất, chuyển khối silica gel này vào trong cột sắc ký, dùng một đũa thủy tinh thích hợp gõ nhẹ để nén khối silica gel. Đặt một miếng bông thủy tinh lên trên bề mặt khối silica gel. Hòa tan một lượng dịch chứa trong nang với *n-heptan (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ progesteron khoảng 1 mg/ml. Chuyển 4 ml dung dịch trên vào cột sắc ký đã nhồi, rót từ từ 300 ml *n-heptan (TT)* qua cột, loại bỏ khoảng 120 ml dịch sắc ký ban đầu. Tập trung dịch sắc ký còn lại vào trong một cốc có mỏ 250 ml. Bốc hơi dung môi dưới dòng khí nitrogen trên nồi cách thủy đến khi còn khoảng 50 ml, chuyển dung dịch còn lại vào cốc có mỏ 100 ml và bốc hơi dung môi đến khô. Loại bỏ hoàn toàn vết n-heptan bằng cách thêm 1 ml *methanol (TT)* và bốc hơi đến khô. Để khô cắn trong bình hút ẩm chứa silica gel trong 4 h.

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của progesteron chuẩn được điều chế như trên.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Ethanol 96 % - nước* (11 : 9).

Dung dịch thử. Cân chính xác một lượng thuốc trong nang tương đương khoảng 100 mg progesteron vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *tetrahydrofuran (TT)* để hòa tan, thêm *ethanol 96 % (TT)* đến định mức. Hút chính xác 8,0 ml dung dịch trên vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *ethanol 96 % (TT)* đến định mức, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg progesteron chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm 10 ml *tetrahydrofuran (TT)* để hòa tan, thêm *ethanol 96 % (TT)* đến vạch. Hút chính xác 8,0 ml dung dịch trên vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *ethanol 96 % (TT)* đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm), được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Tiến hành sắc ký với dimethyl sulfoxid và xác định thời gian lưu t_o của pic chất không lưu giữ này. Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn và ghi lại sắc ký đồ. Thừa số dung lượng k' đối với progesteron không được ít hơn 2,0, hệ số đối xứng không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %

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

Tính hàm lượng progesteron, $C_{21}H_{30}O_2$, trong nang dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{21}H_{30}O_2$ của progesteron chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Hormon progestin.

Hàm lượng thường dùng

100 mg, 200 mg.

THUỐC TIÊM PROGESTERON
Injectio Progesteroni

Thuốc tiêm progesteron là dung dịch vô khuẩn của progesteron trong dung môi 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 progesteron, $C_{21}H_{30}O_2$, phải đạt từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

Định tính
Chèn một miếng bông thủy tinh vào đáy của cột sắc ký có chiều dài khoảng 20 cm và đường kính khoảng 2,5 cm. Trộn đều 8 ml *nitromethan (TT)* với khoảng 7 g silica gel dùng cho sắc ký cột trong một cốc có mỏ 150 ml cho đến khi đồng nhất, chuyển khối silica gel này vào trong cột sắc ký, dùng một đũa thủy tinh thích hợp gõ nhẹ để nén khối silica gel. Đặt một miếng bông thủy tinh lên trên bề mặt khối silica gel. Pha loãng một lượng dung dịch chế phẩm với *n-heptan (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ progesteron khoảng 1 mg/ml. Chuyển 4 ml dung dịch trên vào cột sắc ký đã nhồi, rót từ từ 300 ml *n-heptan (TT)* qua cột, loại bỏ khoảng 120 ml dịch sắc ký ban đầu. Tập trung dịch sắc ký còn lại vào trong một cốc có mỏ 250 ml. Bốc hơi dung môi dưới dòng khí nitrogen trên nồi cách thủy đến khi còn khoảng 50 ml, chuyển dung dịch còn lại vào cốc có mỏ 100 ml và bốc hơi dung môi đến khô. Loại bỏ hoàn toàn vết n-heptan bằng cách thêm 1 ml *methanol (TT)* và bốc hơi đến khô. Để khô cắn trong bình hút ẩm chứa silica gel trong 4 h.
Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của progesteron chuẩn được điều chế như trên.

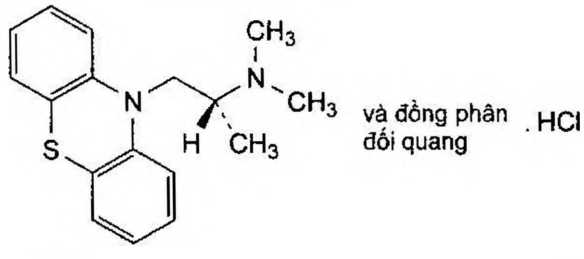
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)
Pha động: *Ethanol 96 % - nước* (11 : 9).
Dung dịch thử: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương khoảng 100 mg progesteron vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *tetrahydrofuran (TT)* để hòa tan, thêm *ethanol 96 % (TT)* đến định mức. Hút chính xác 8,0 ml dung dịch trên vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *ethanol 96 % (TT)* đến định mức, lắc đều.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg progesteron chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm 10 ml *tetrahydrofuran (TT)* để hòa tan, thêm *ethanol 96 % (TT)* đến định mức, trộn đều. Hút chính xác 8,0 ml dung dịch trên vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *ethanol 96% (TT)* đến định mức, trộn đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm), được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dimethyl sulfoxid và xác định thời gian lưu t_o của pic chất không lưu giữ này. Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và ghi lại pic đáp ứng. Thừa số dung lượng k' đối với progesteron không được ít hơn 2,0, hệ số đối xứng không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng progesteron, $C_{21}H_{30}O_2$, dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{21}H_{30}O_2$ của progesteron chuẩn.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Hormon progestin.

Hàm lượng thường dùng
50 mg/ml.

PROMETHAZIN HYDROCLORID
Promethazini hydrochloridum



$C_{17}H_{20}N_2S$. HCl P.t.l: 320,9

Promethazin hydroclorid là (2*RS*)-*N*,*N*-dimethyl-1-(10*H*-phenothiazin-10-yl)propan-2-amin hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{17}H_{20}N_2S$. HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng nhạt. Rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 % và methylen clorid.
Chảy ở khoảng 222 °C, kèm theo phân hủy.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, B, 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 promethazin hydroclorid chuẩn.

B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Kieselguhr*. Nhúng bản mỏng ngập 5 mm trong dung dịch chứa *phenoxyethanol (TT)* 10 % (tt/tt) và *macrogol 300 (TT)* 50 g/l trong *aceton (TT)*, để dung môi chạy lên ít nhất 17 cm. Lấy ra và dùng bản mỏng ngay.
Dung môi khai triển: Hỗn hợp gồm 50 ml *ether dầu hỏa (50 °C đến 70 °C) (TT)* và 1 ml *diethylamin (TT)* đã được trung hòa bằng *phenoxyethanol (TT)* (thêm 3 ml đến 4 ml *phenoxyethanol (TT)* vào hỗn hợp dung môi trên, lắc, gạn và sử dụng lớp chất lỏng phía trên).
Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *cloroform (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg promethazin hydroclorid chuẩn trong *cloroform (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra đặt dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm trong vài phút rồi quan sát. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu huỳnh quang và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
Phun dung dịch *acid sulfuric (TT)* 10 % (tt/tt) trong *ethanol 96 % (TT)*, màu của vết chính trên sắc ký đồ dung dịch thử phải giống với màu của vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu và bền trong ít nhất 20 min.
C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 3 ml *nước*, thêm từng giọt 1 ml *acid nitric đậm đặc (TT)*, tủa xuất hiện và nhanh chóng hòa tan tạo ra dung dịch màu đỏ, chuyển sang màu vàng cam và sau đó là màu vàng. Đun nóng, dung dịch chuyển thành màu vàng cam và xuất hiện tủa màu đỏ cam.
D. Chế phẩm phải cho phản ứng (B) của clorid (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 4,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Đo ngay sau khi pha.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành tránh ánh sáng và chuẩn bị các dung dịch trước khi dùng.
Pha động: *Methanol - acetonitril - dung dịch đệm pH 7,0* (20 : 30 : 50).
Dung dịch đệm pH 7,0: Dung dịch *kali dihydrophosphat (TT)* 3,4 g/l đã được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *dung dịch kali hydroxyd 2 M (TT)*.
Hỗn hợp dung môi: *Triethylamin - methanol* (1 : 1000).
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,5 mg promethazin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A, B và C) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử 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 5,0 mg tạp chất D chuẩn của promethazin trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* có các nhóm liên kết phân cực (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của promethazin.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo promethazin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A, B và C. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất D.
Thời gian lưu tương đối so với promethazin (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất D khoảng 0,2; tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất B khoảng 1,4; tạp chất A khoảng 1,8.
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 B và pic của tạp chất A ít nhất là 2,0. Sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) phải tương tự sắc ký đồ cung cấp kèm theo promethazin chuẩn dùng để định tính pic.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với 0,5.
Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 8 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,8 %).
Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).
Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).
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 của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 12 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,2 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Phenothiazin.
Tạp chất B: (2*RS*)-*N*,*N*-dimethyl-2-(10*H*-phenothiazin-10-yl) propan-1-amin (isopromethazin).

Tạp chất C: (2*RS*)-*N*-methyl-1-(10*H*-phenothiazin-10-yl)propan-2-amin.
Tạp chất D: (2*RS*)-*N,N*-dimethyl-1-(10*H*-phenothiazin-10-yl)propan-2-amin *S*-oxyd.

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 1,0 g trong 5 ml *nước*, thêm 5 ml *aceton (TT)* và 5 ml *dung dịch đệm acetat pH 3,5 (TT)*, lọc.
Lấy dịch lọc tiến hành thử theo Phương pháp 5. Dùng 5 ml *dung dịch chì mẫu 2 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 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* và 50 ml *ethanol 96 % (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 32,09 mg $C_{17}H_{21}ClN_2S$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Đối kháng thụ thể histamin H_1 (chống dị ứng),

Chế phẩm
Viên nén, thuốc tiêm, siro, kem bôi da.

KEM PROMETHAZIN HYDROCLORID
Cremoris Promethazini hydrochloridi

Là kem bôi da chứa promethazin hydroclorid.
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 promethazin hydroclorid, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Kem màu trắng đục, thể chất mềm, mịn, đồng nhất.

Định tính
A. Chuyển một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 50 mg promethazin hydroclorid, vào cốc có mỏ dung tích 100 ml. Thêm 25 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*, làm nóng trong cách thủy ở 60 °C, lắc siêu âm 5 min. Làm lạnh trong nước đá 30 min, lọc, chuyển dịch lọc vào bình gạn dung tích 100 ml. Thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và 4 ml *carbon disulfid (TT)*, lắc kỹ trong 2 min. Lấy lớp dịch chiết carbon disulfide, ly tâm (nếu cần) và lọc qua giấy lọc khô để thu được dung dịch trong. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của dung dịch thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của dung dịch promethazin hydroclorid chuẩn được chuẩn bị như sau: Hòa tan 50 mg promethazin hydroclorid chuẩn trong 25 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và chuyển vào bình gạn dung tích 100 ml. Thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và 4 ml *carbon disulfid (TT)*, lắc kỹ trong 2 min. Lấy lớp dịch chiết carbon disulfid, ly tâm (nếu cần) và lọc qua giấy lọc khô để thu được dung dịch trong.
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 promethazin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Pha động: *Nước đã được điều chỉnh đến pH 2,3 bằng acid acetic băng - methanol* (55 : 45). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm, tương ứng với khoảng 10 mg promethazin hydroclorid, vào cốc có mỏ dung tích 100 ml. Thêm khoảng 30 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, làm nóng trong cách thủy ở 60 °C và siêu âm khoảng 3 min. Lặp lại quá trình hòa tan trên thêm hai lần nữa, mỗi lần với 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Chuyển toàn bộ dung dịch trong cốc vào bình định mức dung tích 50 ml, tráng rửa cốc bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và gộp dịch rửa vào bình định mức. Để nguội và thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, trộn đều. Làm lạnh trong nước đá trong khoảng 30 min. Lọc qua giấy lọc và bỏ dịch lọc đầu, sau đó để dịch lọc về nhiệt độ phòng. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc trên vào bình định mức 50 ml và pha loãng bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, trộn đều.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch promethazin hydroclorid chuẩn 0,002 % trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
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: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký:
Tiến hành sắc ký lặp lại 6 lần đối với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi: số đĩa lý thuyết của cột, tính theo pic promethazin hydroclorid, không dưới 3000; độ

phân giải giữa pic promethazin hydroclorid và pic tạp (có thời gian lưu tương đối khoảng 1,1 - 1,2) ít nhất là 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic promethazin hydroclorid không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt các dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng phần trăm promethazin hydroclorid, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, trong chế phẩm so với lượng ghi trên nhãn, dựa theo diện tích pic promethazin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ đã biết của promethazin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Nơi khô mát, trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng histamin, chống dị ứng.

Hàm lượng thường dùng
2 %.

SIRÔ PROMETHAZIN HYDROCLORID
Sirupi Promethazini hydrochloridi

Là sirô thuốc chứa promethazin hydroclorid.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Sirô thuốc" (Phụ lục 1.4) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng promethazin hydroclorid, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Chuyển một lượng sirô, tương ứng với khoảng 25 mg promethazin hydroclorid vào bình gạn 250 ml. Thêm 10 ml *amoniac (TT)* và chiết 2 lần, mỗi lần với 40 ml *cloroform (TT)*. Gộp các dịch chiết cloroform, rửa với 25 ml *nước* và loại nước bằng *natri sulfat khan (TT)*. Bốc hơi dịch chiết cloroform đến khô trên cách thủy. Phổ hấp thụ hồng ngoại của cắn thu được (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của promethazin.
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 promethazin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Pha động: *Dung dịch đệm pH 2,3 - methanol* (40 : 60). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung dịch đệm pH 2,3: Thêm 2 ml *triethylamin (TT)* vào 1000 ml *nước*, chỉnh pH đến 2,3 bằng *acid acetic băng (TT)*.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng sirô, tương ứng với khoảng 10 mg promethazin hydroclorid, vào bình định mức 50 ml và pha loãng bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, trộn đều. Hút chính xác 5,0 ml dung dịch trên vào bình định mức 50 ml và pha loãng bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch promethazin hydroclorid chuẩn 0,002 % trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.
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: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký lặp lại 6 lần đối với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi số đĩa lý thuyết của cột, tính theo pic promethazin hydroclorid, không dưới 3000 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic promethazin hydroclorid không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt các dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng phần trăm promethazin hydroclorid, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, trong chế phẩm so với lượng ghi trên nhãn, dựa theo diện tích pic promethazin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn, khối lượng riêng (g/ml) của sirô và hàm lượng $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ đã biết của promethazin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng histamin (chống dị ứng) và giảm đau.

Hàm lượng thường dùng
6,25 mg/5 ml và 25 mg/5 ml.

VIÊN NÉN PROMETHAZIN HYDROCLORID
Tabellae Promethazini hydrochloridi

Là viên bao chứa promethazin hydroclorid.
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 promethazin hydroclorid, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

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 cắn thu được trong 0,4 ml *cloroform (TT)*. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ

lục 4.2) của dung dịch thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của promethazin.
B. Lấy một lượng bột viên tương đương 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 đương 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 cắn 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 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, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 910 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 249 nm.
Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng promethazin hydroclorid so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

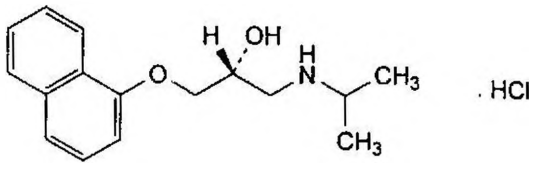
Định lượng
Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Cân 20 viên (đã loại bỏ lớp bao, nếu cần), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 25 mg promethazin hydroclorid, chuyển vào một cối nhỏ, thêm 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* 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, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 910 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 249 nm.

Bảo quản
Trong bao bì kín ở nơi khô mát.

Loại thuốc
Kháng histamin (thụ thể H_1).

Hàm lượng thường dùng
15 mg và 25 mg.

PROPRANOLOL HYDROCLORID
Propranololi hydrochloridum



và đồng phân đối quang

$C_{16}H_{21}NO_2.HCl$ P.t.l: 295,8

Propranolol hydroclorid là (2*RS*)-1-[(1-methylethyl)amino]-3-(naphthalen-1-yloxy)propan-2-ol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột màu trắng hay gần như trắng. 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 propranolol hydroclorid chuẩn.
B. Điểm chảy từ 163 °C đến 166 °C (Phụ lục 6.7).
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Amoniac 18 M - methanol (1 : 99).
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 1 ml *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg propranolol hydroclorid chuẩn trong 1 ml *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. Sấy khô bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C và phun *dung dịch anisaldehyd (TT)*. Sấy bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C đến khi các vết hiện rõ (khoảng 10 min đến 15 min). 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.
D. Chế phẩm cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 2,0 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 có màu không được đậm hơn màu của dung dịch màu chuẩn số 6 trong dãy dung dịch chuẩn có gam màu gần với gam màu của dung dịch chế phẩm nhất (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm
Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20 ml bằng cùng dung môi. Thêm 0,2 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* và 0,2 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*, dung dịch có màu đỏ. Thêm 0,4 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*, dung dịch có màu vàng.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 1,6 g *natri laurylsulfat (TT)* và 0,31 g *tetrabutylamoni dihydrophosphat (TT)* trong hỗn hợp gồm 1 ml *acid sulfuric (TT)*, 450 ml *nước* và 550 ml *acetonitril (TT)*, điều chỉnh đến pH 3,3 bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg propranolol hydroclorid chuẩn dùng kiểm tra hiệu năng cột trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
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 292 nm.
Thời gian cân bằng cột ít nhất là 30 min.
Tốc độ dòng: 1,8 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 7 lần thời gian lưu của propranolol.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo propranolol hydroclorid chuẩn dùng kiểm tra hiệu năng cột để xác định pic của tạp chất A.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), pic tạp chất A và pic propranolol phải tách nhau đến đường nền.
Giới hạn:
Tạp chất bất kỳ: 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 (2) (0,1 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: (2*RS*)-3-(naphthalen-1-yloxy)propan-1,2-diol (dẫn chất diol).
Tạp chất B: 1,1'-[(1-methylethyl)imino]bis[3-(naphthalen-1-yloxy)propan-2-ol] (dẫn chất tertiary amin).
Tạp chất C: 1,3-bis(naphthalen-1-yloxy)propan-2-ol (dẫn chất bis-ether).

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp *nước - methanol* (15 : 85) và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được thử theo phương pháp 2. Chuẩn bị dung dịch chì mẫu 1 phần triệu bằng cách pha loãng *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT)* với hỗn hợp *nước - methanol* (15 : 85).

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 25 ml *ethanol 96 % (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 29,58 mg $C_{16}H_{22}ClNO_2$.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Chẹn beta-adrenergic.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, viên nén.

VIÊN NÉN PROPRANOLOL
Tabellae Propranololi

Là viên nén chứa propranolol 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 propranolol hydroclorid, $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g propranolol hydroclorid với 20 ml *nước*, lọc. Kiềm hóa dịch lọc bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và chiết với *ether (TT)* 3 lần, mỗi lần với 10 ml. Rửa dịch chiết ether bằng *nước* đến khi nước rửa hết kiềm. Lọc dịch chiết qua *natri sulfat khan (TT)*, để bay hơi dịch chiết đến khô và sấy cắn ở 50 °C, áp suất 2 kPa trong 1 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại

(Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của propranolol.
B. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng 230 nm đến 350 nm có hai cực đại hấp thụ ở 290 nm và 319 nm, có một vai ở 306 nm.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp gồm 1,15 g *natri dodecyl sulfat (TT)*, 10 ml hỗn hợp dung dịch *acid sulfuric (TT)* - *nước* (1 : 9), 20 ml *dung dịch tetrabutylamoni dihydrophosphat 1,7 %*, 370 ml *nước* và 600 ml *acetonitril (TT)*, điều chỉnh pH đến 3,3 bằng dung dịch *natri hydroxyd 2 M (TT)*.
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng 100 mg propranolol hydroclorid với 100 ml *methanol (TT)* và lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 500,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (20 cm × 5 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl silica gel* (5 µm). Cột Hypersil ODS là thích hợp.
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 292 nm.
Tốc độ dòng: 1,8 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Cân bằng cột bằng pha động khoảng 30 min.
Tiêm dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Tiến hành sắc ký trong khoảng thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của pic chính. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (0,2 %). Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (0,8 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 1000 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Nếu cần, pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ propranolol hydroclorid khoảng 10 µg/ml - 30 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng cực đại khoảng 290 nm trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính hàm lượng propranolol hydroclorid, $C_{16}H_{21}NO_2$.HCl, đã hòa tan trong mỗi viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 206 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 290 nm.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng propranolol hydroclorid so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)
Lấy 1 viên vào bình định mức 50 ml, thêm 1 ml *nước*, lắc tới khi viên rã hoàn toàn, thêm 30 ml *methanol (TT)*, lắc trong 10 min, pha loãng với *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với *methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ propranolol hydroclorid khoảng 20 µg/ml. Tiếp tục tiến hành như mô tả ở mục Định lượng, bắt đầu từ "Đo độ hấp thụ của dung dịch...".

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 khoảng 20 mg propranolol hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 2 ml *nước*, lắc trong 5 min. Thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml với *methanol (TT)*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 290 nm, trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là *methanol (TT)*.
Tính hàm lượng propranolol hydroclorid, $C_{16}H_{21}NO_2$.HCl, trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 206 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 290 nm.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

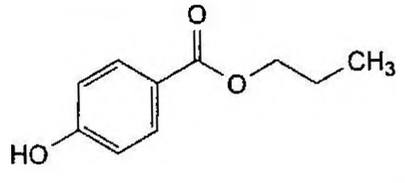
Loại thuốc
Chẹn beta-adrenergic.

Hàm lượng thường dùng
10 mg; 20 mg; 40 mg.

PROPYL PARAHYDROXYBENZOAT

Propylis parahydroxybenzoas

Propylparaben, Nipasol M



$C_{10}H_{12}O_3$ P.t.l: 180,2

Propyl parahydroxybenzoat là propyl 4-hydroxybenzoat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{10}H_{12}O_3$.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 % và trong methanol.

Định tính
Chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, B.
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 propyl parahydroxybenzoat chuẩn.
B. Điểm chảy từ 96 °C đến 99 °C (Phụ lục 6.7).
C.Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Otadecylsilyl silica gel F_{254}.
Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - methanol (1 : 30 : 70).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg propyl para hydroxy benzoat chuẩn trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg ethyl parahy droxy benzoat chuẩn trong 1 ml dung dịch thử (1) và pha loãng thành 10 ml bằng *aceton (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và (2). Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 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 (2) phải giống 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 2 vết tách rõ rệt.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn màu của dung dịch màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid
Lấy 2 ml dung dịch S, thêm 3 ml *ethanol 96 % (TT)*, 5 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và 0,1 ml *dung dịch lục bromocresol (TT_1)*. Dung dịch thu được phải chuyển sang màu xanh lam khi thêm không quá 0,1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,68 % - methanol (35 : 65).
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 2,5 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg *acid 4-hydroxybenzoic (TT)* (tạp chất A), 5 mg *ethyl parahydroxybenzoat (TT)* (tạp chất C), 5 mg chế phẩm trong pha động, pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50,0 mg propyl parahydroxybenzoat chuẩn trong 2,5 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 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 272 nm.
Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (3).
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của propyl parahydroxybenzoat.
Thời gian lưu tương đối so với propyl parahydroxybenzoat (thời gian lưu khoảng 4,5 min): Tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất C khoảng 0,7.
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 propyl parahydroxybenzoat ít nhất là 3,0.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng nhân diện tích pic của tạp chất A với 1,4.
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (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 (3) (0,5 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid 4-hydroxybenzoic.
Tạp chất B: Methyl 4-hydroxybenzoat (methylparahydroxybenzoat).
Tạp chất C: Ethyl 4-hydroxybenzoat (ethylparahydroxybenzoat).
Tạp chất D: Butyl 4-hydroxybenzoat (butylparahydroxybenzoat).

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

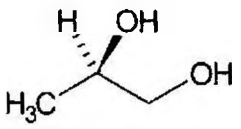
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2). Tính hàm lượng phần trăm của $C_{10}H_{12}O_3$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và hàm lượng của $C_{10}H_{12}O_3$ trong propyl parahydroxybenzoat chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Chất bảo quản kháng khuẩn.

PROPYLEN GLYCOL

Propylenglycolum



và đồng phân đối quang

$C_3H_8O_2$ P.t.l: 76,1

Propylen glycol là (*RS*)-propan-1,2-diol.

Tính chất

Chất lỏng nhớt, trong suốt, không màu, dễ hút ẩm. Có thể trộn lẫn với nước và với ethanol 96 %.

Định tính

A. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Tỷ trọng tương đối.

B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Chỉ số khúc xạ.

C. Điểm sôi: Từ 184 °C đến 189 °C (Phụ lục 6.8).

D. Thêm 5 ml *pyridin (TT)* và 2 g *nitrobenzoyl clorid (TT)* đã được nghiền mịn vào 0,5 ml chế phẩm. Đun sôi trong 1 min và rót vào 15 ml *nước* lạnh, vừa cho vừa lắc đều. Lọc, rửa tủa với 20 ml *dung dịch bão hòa natri hydrocarbonat (TT)* sau đó rửa với *nước* và sấy khô. Hòa tan cắn trong *ethanol 80 % (TT)* sôi và lọc nóng. Khi để nguội, các tinh thể được tạo thành, sau khi sấy khô ở 100 °C đến 105 °C, tinh thể thu được nóng chảy ở 121 °C đến 128 °C (Phụ lục 6.7).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Chế phẩm phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tỷ trọng tương đối

Từ 1,035 đến 1,040 (Phụ lục 6.5).

Chỉ số khúc xạ

Từ 1,431 đến 1,433 (Phụ lục 6.1).

Giới hạn acid

Thêm 40 ml *nước* và 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)* vào 10 ml chế phẩm. Dung dịch thu được có màu vàng ánh xanh. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* cần để làm chuyển màu của chỉ thị sang xanh lam không được quá 0,05 ml.

Chất oxy hóa

Thêm 5 ml *nước*, 2 ml *dung dịch kali iodid (TT)* và 2 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)* vào 10 ml chế phẩm trong một bình nút mài và để yên tránh ánh sáng trong 15 min. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,05 N (CĐ)*, dùng 1 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* làm chỉ thị. Lượng *dung dịch natri thiosulfat 0,05 N (CĐ)* tiêu thụ không được quá 0,2 ml.

Chất khử

Thêm 1 ml *dung dịch amoniac loãng (TT)* vào 1 ml chế phẩm và đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 5 min. Dung dịch không được có màu vàng. Thêm ngay vào dung dịch 0,15 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 M (TT)* và để yên trong 5 min. Dung dịch không được thay đổi về mặt cảm quan.

Kim loại nặng

Không được quá 5 phần triệu (kl/tt) (Phụ lục 9.4.8).

Trộn 4 ml chế phẩm với 16 ml *nước*. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 5,00 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Đốt 50 g chế phẩm cho đến khi chế phẩm cháy và tro hóa. Để nguội. Làm ẩm cắn bằng *acid sulfuric (TT)* và nung. Lặp lại các bước trên cho đến khi cắn thu được có khối lượng không đổi. Khối lượng cắn không được quá 5 mg.

Công dụng

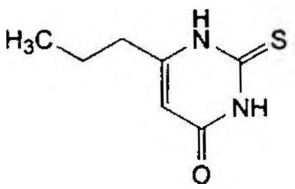
Tá dược.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

PROPYLTHIOURACIL

Propylthiouracillum



$C_7H_{10}N_2OS$ P.t.l: 170,2.

Propylthiouracil là 2,3-dihydro-6-propyl-2-thioxopyrimidin-4(1*H*)-on, phải chứa từ 98,0 % đến 100,5 % $C_7H_{10}N_2OS$, tính theo chế phẩm đã sấy khô.

Tính chất

Tinh thể hay bột kết tinh màu trắng hay gần trắng. Rất khó tan trong nước và ether, hơi tan trong ethanol 96 %, tan trong các dung dịch kiềm hydroxyd.

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 propylthiouracil

chuẩn. Chuẩn bị đĩa để đo bằng cách dùng 1 mg chế phẩm và 0,3 g *kali bromid (TT)*.
B. Điểm chảy: 217 °C đến 221 °C (Phụ lục 6.7).
C. Trong phần Thioure và tạp chất liên quan, khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm trước khi đặt vào bình bão hòa hơi iod, vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải có vị trí và kích thước giống với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
D. Cho 8 ml *nước brom (TT)* vào 20 mg chế phẩm và lắc trong vài phút. Đun đến khi dung dịch mất màu, để nguội và lọc. Thêm vào dịch lọc 2 ml *dung dịch bari clorid 6,1 % (TT)*, tủa trắng tạo thành. Tủa này không bị biến thành màu tím khi thêm 5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*.

Thioure và tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Acid acetic băng - isopropanol - cloroform (0,1 : 6 : 50).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg propylthiouracil chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50 mg *thioure* trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 100 ml bằng *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, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Để bản mỏng vào bình bão hòa hơi iod trong 10 min. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1), vết tương ứng với vết thioure không được đậm màu hơn màu của vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %), bất kỳ vết phụ nào ngoài vết chính và vết thioure không được đậm màu hơn màu của vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm thử theo phương pháp 6. 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
Thêm 30 ml *nước* và 30,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* vào 0,300 g chế phẩm. Đun sôi và lắc đến khi tan hoàn toàn. Thêm 50 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)*, vừa thêm vừa khuấy, đun sôi nhẹ 5 min và để nguội. 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). Thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đã tiêu thụ là tổng thể tích của 30,0 ml đã cho vào ban đầu và thể tích tiêu thụ khi chuẩn độ.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 8,511 mg $C_7H_{10}N_2OS$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng giáp.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN PROPYLTHIOURACIL
Tabellae Propylthiouracili

Là viên nén chứa propylthiouracil.
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 propylthiouracil, $C_7H_{10}N_2OS$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương đương với khoảng 50 mg propylthiouracil với 20 ml *methanol (TT)*. Lọc và bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của propylthiouracil chuẩn.
B. 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 propylthiouracil trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ hòa tan
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng một thể tích dịch lọc với *nước* (nếu cần) để có được nồng độ propylthiouracil khoảng 5 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 274 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng *nước* làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch chuẩn propylthiouracil có nồng độ tương đương pha trong *nước*.

Tính lượng propylthiouracil, $C_7H_{10}N_2OS$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào các độ hấp thụ đo được và nồng độ propylthiouracil của dung dịch chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 85 % (Q) lượng propylthiouracil, $C_7H_{10}N_2OS$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

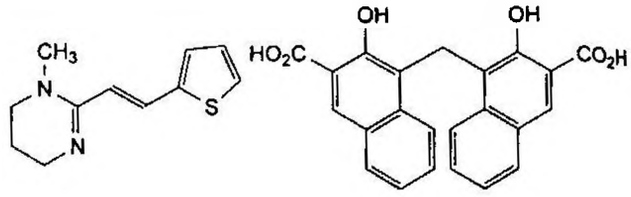
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)
Dung dịch đệm phosphat 0,025 M: Cân chính xác 3,40 g *kali dihydrophosphat (TT)* vào trong một cốc có mỏ dung tích 1000 ml, thêm 500 ml *nước*, khuấy cho tan hoàn toàn, điều chỉnh đến pH 4,6 bằng *acid phosphoric (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M*, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml, trộn đều, lọc.
Pha động: Dung dịch đệm phosphat 0,025 M - acetonitril (80 : 20).
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 25 mg propylthiouracil chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm 5 ml *methanol (TT)*, siêu âm trong 5 min để hòa tan, thêm 25 ml *nước* và lắc trong 15 min, thêm *nước* đến vạch, lắc đều. Lấy chính xác 10 ml dịch trên cho vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *nước* đến định mức, lắc đều.
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 đương với khoảng 50 mg propylthiouracil vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *methanol (TT)*, siêu âm trong 5 min để hòa tan, thêm 50 ml *nước* và lắc trong 20 min, thêm *nước* đến định mức. Lắc đều, lọc. Lấy chính xác 10 ml dịch lọc thu được cho vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *nước* đến vạch, lắc đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 272 nm.
Tốc độ dòng: 1 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 chuẩn, hiệu năng của cột được xác định từ pic propylthiouracil, số đĩa lý thuyết không được nhỏ hơn 3500, hệ số đối xứng thu được từ pic propylthiouracil không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trên sắc ký đồ từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng propylthiouracil, $C_7H_{10}N_2OS$, dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_7H_{10}N_2OS$ trong propylthiouracil chuẩn.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng giáp.

Hàm lượng thường dùng
25 mg, 50 mg.

PYRANTEL PAMOAT
Pyranteli pamoatum
Pyrantel embonat



$C_{34}H_{30}N_2O_6S$ P.t.l: 594,7

Pyrantel pamoat là 1-methyl-2-[(*E*)-2-(thiophen-2-yl) ethenyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin hydrogen 4,4'- methylenbis (3-hydroxynaphthalen-2-carboxylat), phải chứa từ 98,0 % đến 102 % $C_{34}H_{30}N_2O_6S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột màu vàng nhạt hoặc vàng. Tan trong dimethyl sulfoxyd, thực tế không tan trong nước và methanol.

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

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tuyệt đối tránh ánh sáng trong quá trình thực hiện phép thử.
Hỗn hợp dung môi: Trộn đều 5 thể tích *acid acetic băng (TT)*, 5 thể tích *nước* và 2 thể tích *diethylamin (TT)* trong điều kiện lạnh.
Pha động: Hỗn hợp dung môi - acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (72 : 928).
Dung dịch thử: Hòa tan 80 mg chế phẩm trong 7 ml hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml bằng *acetonitril (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg tạp chất A chuẩn của pyrantel trong hỗn hợp dung môi, thêm 2,5 ml dung dịch thử và pha loãng thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 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 thành 200,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh A (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 288 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của pyrantel.
Thời gian lưu tương đối so với pyrantel (thời gian lưu khoảng 11 min): Acid embonic khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 1,3; tạp chất B khoảng 1,8 (tạp chất A cũng làm tăng diện tích pic embonat).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của pyrantel và pic của tạp chất A ít nhất là 4,0.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng nhân diện tích pic của tạp chất B với 0,4.

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,2 lần 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 trừ tạp chất A và B, không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-methyl-2-[(*Z*)-2-(thiophen-2-yl)ethenyl]-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin.

Tạp chất B: (*E*)-*N*-[3-(methylamino)propyl]-3-(thiophen-2-yl) prop-2-enamid.

Clorid

Không được quá 360 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Thêm 10 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và 30 ml *nước* vào 0,46 g chế phẩm, đun nóng trên cách thủy 5 min. Để nguội, thêm *nước* vừa đủ 50 ml, trộn đều và lọc. Lấy 15 ml dịch lọc để thử.

Sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.14).

Thêm 2,5 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* vào 0,50 g chế phẩm, thêm *nước cất* vừa đủ 50 ml, đun nóng trên cách thủy 5 min. Lắc trong 2 min, để nguội và lọc.

Sắt

Không được quá 75 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Nung 0,66 g chế phẩm ở 800 °C ± 50 °C trong 2 h. Hòa tan cắn thu được trong 2,5 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* bằng cách đun nóng nhẹ trong 10 min. Để nguội và pha loãng thành 50 ml bằng *nước*.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm thử theo phương pháp 4. Dùng 2,0 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 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; trong chân không, 60 °C; 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 ml *anhydrid acetic (TT)* và 50 ml *acid acetic băng (TT)* vào 0,450 g chế phẩm, vừa đun vừa khuấy ở 50 °C trong 10 min, để nguội (dung dịch thu được không trong). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Tiến hành mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương 59,47 mg $C_{34}H_{30}N_2O_6S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc trị giun.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN PYRANTEL PAMOAT

Tabellae Pyranteli pamoati

Là viên nén bao phim chứa pyrantel pamoat.

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 pyrantel, $C_{11}H_{14}N_2S$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng chế phẩm tương đương 40 mg pyrantel pamoat, thêm 20 ml hỗn hợp *dioxan - dung dịch amoniac 0,1 %* (1 : 1), lắc để hòa tan pyrantel pamoat, lọc. Dịch lọc thu được làm các phép thử sau:

Lấy 5 ml dịch lọc thêm 2 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*, xuất hiện kết tủa vàng.

Bốc hơi 10 ml dịch lọc đến cắn, thêm vào cắn 1 ml *acid sulfuric (TT)*, lắc, xuất hiện màu đỏ.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của 2 pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương đương với thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

Định lượng

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

Pha động: Acetonitril - nước - acid acetic băng - diethylamin (94 : 2,5 : 2,5 : 1). Điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng

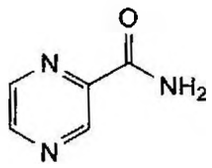
bột viên hòa tan trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ pyrantel pamoat khoảng 80 µg/ml, lọc.
Dung dịch chuẩn: Cân một lượng pyrantel pamoat chuẩn hòa tan trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ tương ứng dung dịch thử, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh A (5 µm đến 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 288 nm.
Tốc độ dòng: 1 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 chuẩn với thời gian chạy tối thiểu phải gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic pyrantel. Hiệu năng của cột được xác định từ pic đáp ứng của pyrantel trong dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 8000. Thời gian lưu tương đối của pic pyrantel là 1 và của pic acid pamoic khoảng 0,6. Độ phân giải giữa pic pyrantel và pic acid pamoic không được nhỏ hơn 10. Hệ số đuôi của pic pyrantel không được quá 1,3. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trên sắc ký đồ từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng pyrantel, $C_{11}H_{14}N_2S$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic pyrantel thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{11}H_{14}N_2S$ của pyrantel pamoat chuẩn.
1 mg pyrantel pamoat tương ứng với 0,347 mg pyrantel base.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc trị giun.

Hàm lượng thường dùng
300 mg.

PYRAZINAMID
Pyrazinamidum



$C_5H_5N_3O$ P.t.l: 123,1

Pyrazinamid là pyrazin-2-carboxamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_5H_5N_3O$, tính theo chế phẩm khan.

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

Định tính
Có thể chọn một trong 2 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 pyrazinamid chuẩn. Nếu phổ hấp thụ của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì tiến hành hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong *ethanol 96 % (TT)* bốc hơi đến khô và ghi lại phổ của các cắn mới thu được.
B. Điểm chảy từ 188 °C đến 191 °C (Phụ lục 6.7).
C. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi (dung dịch A).
Pha loãng 1,0 ml dung dịch A thành 10 ml bằng *nước*. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong vùng từ 290 nm đến 350 nm, dung dịch chế phẩm có cực đại hấp thụ ở bước sóng 310 nm.
Pha loãng 2,0 ml dung dịch A thành 100,0 ml bằng *nước*. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong vùng từ 230 nm đến 290 nm, dung dịch chế phẩm có cực đại hấp thụ ở bước sóng 268 nm với độ hấp thụ riêng tương ứng với cực đại này từ 640 đến 680.
D. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml *nước*. Thêm 1 ml *dung dịch sắt (II) sulfat (TT_2)*, dung dịch chuyển thành màu vàng cam. Thêm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*, dung dịch chuyển thành màu xanh lam đậm.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 0,5 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 màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm
Thêm 0,05 ml *dung dịch phenolphtalein (TT_1)* và 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* vào 25 ml dung dịch S. Dung dịch thu được có màu đỏ. Thêm 1,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*. Dung dịch thành không màu. Thêm tiếp 0,15 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)*. Dung dịch lại có màu đỏ.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.
Pha động: Hòa tan 6,80 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 800 ml *nước*, thêm 1,84 g *natri hydroxyd (TT)*, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*, thêm 10,0 ml *acetonitril (TT)* và 1,0 ml *tetrahydrofuran (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *nước*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg *pyrazin-2-carbonitril (TT)* (tạp chất B) trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *nước*. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, thêm 5,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 25,0 ml bằng *nước*.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 40 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của pyrazinamid.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với pyrazinamid (thời gian lưu khoảng 5 min): Tạp chất B khoảng 1,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của pyrazinamid và pic của tạp chất B ít nhất là 4,0.

Giới hạn:

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

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 thu được 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 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,03 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid pyrazin-2-carboxylic.

Tạp chất B: Pyrazin-2-carbonitril.

Kim loại nặng

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

Hỗn hợp dung môi: *Nước - ethanol 96 %* (50 : 50).

Lấy 0,25 g chế phẩm thử theo phương pháp 8. Dùng 0,25 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 2,00 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 0,100 g chế phẩm trong 50 ml *anhydrid acetic (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 12,31 mg $C_5H_5N_3O$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống lao.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN PYRAZINAMID

Tabellae Pyrazinamidi

Là viên nén chứa pyrazinamid.

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 pyrazinamid, $C_5H_5N_3O$, phải từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,25 g pyrazinamid với 20 ml *ethanol (TT)*, lọc, bốc hơi dịch lọc tới khô và sấy cắn ở 105 °C trong 30 min. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của pyrazinamid.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg pyrazinamid với 50 ml *nước* và lọc. Pha loãng 1 ml dịch lọc thành 100 ml với *nước*. Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm phải có 2 cực đại ở bước sóng 268 nm và 310 nm.

C. Đun sôi một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg pyrazinamid với 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)*, sẽ có mùi amoniac bay ra.

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: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc. Pha loãng dịch lọc với *nước* để có nồng độ khoảng 10 µg pyrazinamid trong 1 ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 268 nm, dùng nước làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch pyrazinamid chuẩn có nồng độ tương đương pha trong nước. Tính lượng pyrazinamid, $C_5H_5N_3O$, được hòa tan từ các độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_5H_5N_3O$ trong pyrazinamid chuẩn.

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

Tạp chất liên quan
Không được quá 0,2 %.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - n-butanol (20 : 20 : 60).
Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g pyrazinamid với 50 ml hỗn hợp *cloroform - methanol* (9 : 1), lọc, bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến khô và hòa tan cặn trong hỗn hợp dung môi trên thành 10 ml.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 500 thể tích bằng hỗn hợp *cloroform - methanol* (9 : 1).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 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 và quan sát ngay 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 màu hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

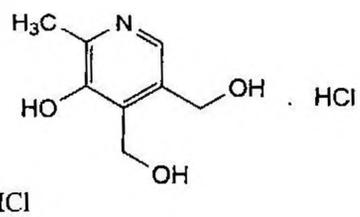
Định lượng
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g pyrazinamid cho vào bình định mức 500 ml, thêm 200 ml *nước*, để yên 10 min, thỉnh thoảng lắc, sau đó lắc siêu âm trong 10 min rồi thêm *nước* đến định mức. Lắc đều, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc với *nước* thành 100,0 ml, trộn đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 268 nm, dùng nước làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch pyrazinamid chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi. Tính hàm lượng pyrazinamid, $C_5H_5N_3O$, trong viên từ các độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_5H_5N_3O$ trong pyrazinamid chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc
Thuốc chống lao.

Hàm lượng thường dùng
500 mg.

PYRIDOXIN HYDROCLORID
Pyridoxini hydrochloridum
Vitamin B_6



$C_8H_{11}NO_3.HCl$ P.t.l: 205,6

Pyridoxin hydroclorid là (5-hydroxy-6-methylpyridin-3,4-diyl)dimethanol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_8H_{11}NO_3.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.
Chảy ở khoảng 205 °C kèm theo phân hủy.

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 pyridoxin hydroclorid chuẩn.
B. Dung dịch A: Pha loãng 1,0 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) thành 50,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Dung dịch B: Pha loãng 1,0 ml dung dịch A thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Dung dịch C: Pha loãng 1,0 ml dung dịch A thành 100,0 ml bằng *dung dịch đệm phosphat 0,025 M (TT).*
Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch B trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 350 nm có một cực đại hấp thụ ở bước sóng từ 288 nm đến 296 nm. Độ hấp thụ riêng tương ứng với cực đại hấp thụ từ 425 đến 445.
Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch C trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 350 nm có hai cực đại hấp thụ, một cực đại ở bước sóng từ 248 nm đến 256 nm và một cực đại ở bước sóng từ 320 nm đến 327 nm. Độ hấp thụ riêng tương ứng với các cực đại hấp thụ lần lượt là 175 đến 195 và 345 đến 365.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Amoniac - methylen clorid - tetrahydrofuran - aceton (9 : 13 : 13 : 65).
Dung dịch thử: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml thu được thành 10 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,10 g pyridoxin hydroclorid chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký trong bình không bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Phun dung dịch *natri carbonat (TT)* 5 % trong hỗn hợp *ethanol 96 % - nước* (30 : 70). Để khô ngoài không khí, phun dung dịch *dicloroquinonclorimid (TT)* 0,1 % trong *ethanol 96 % (TT)* và quan sát ngay. 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.
D. Dung dịch S cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu V_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Từ 2,4 đến 3,0 (Phụ lục 6.2).
Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 2,72 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 900 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.
Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong *nước* 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 bằng *nước*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2,5 mg tạp chất A chuẩn của pyridoxin và 2,5 mg *4-deoxypyridoxin hydroclorid* (tạp chất B) trong *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *nước*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 5 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của pyridoxin.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A và B.
Thời gian lưu tương đối so với pyridoxin (thời gian lưu khoảng 12 min): Tạp chất A khoảng 1,7; tạp chất B khoảng 1,9.
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 và pic của tạp chất B ít nhất là 1,5.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B với 1,5.
Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).
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 (1) (0,10 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được 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 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 6-methyl-1,3-dihydrofuro[3,4-*c*]pyridin-7-ol.
Tạp chất B: 5-(hydroxymethyl)-2,4-dimethylpyridin-3-ol.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 12 ml dung dịch S tiến hành 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
Để tránh nhiệt độ cao quá trong môi trường phản ứng, khi chuẩn độ phải luôn khuấy đều và dừng ngay khi đạt điểm kết thúc.
Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 5 ml *acid formic khan (TT)*, thêm 50 ml *anhydrid acetic (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành mẫu trắng.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 20,56 mg $C_8H_{11}NO_3$.HCl.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Vitamin nhóm B.

Chế phẩm
Viên nén, nang, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM PYRIDOXIN HYDROCLORID
Injectio Pyridoxini hydrochloridi
Thuốc tiêm vitamin B_6

Là dung dịch vô khuẩn của pyridoxin hydroclorid 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 pyridoxin hydroclorid, $C_8H_{11}NO_3$.HCl, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

Định tính
Dung dịch A: Lấy một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 100 mg pyridoxin hydroclorid, pha loãng với *nước* thành 100 ml.
A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải có hấp thụ cực đại ở khoảng 290 nm.
B. Pha loãng 1 ml dung dịch A với *nước* thành 10 ml. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm 2 ml *dung dịch natri acetat 20 % (TT)*,1 ml *nước* và 1 ml *dung dịch 2,6-dicloroquinon clorimid 0,5 % trong ethanol*, lắc đều. Xuất hiện màu xanh lam, phai nhanh và chuyển sang đỏ. Lặp lại phép thử trên, thay 1 ml *nước* bằng 1 ml *dung dịch acid boric 4 %*, không có màu xanh xuất hiện.
C. Lấy 1 ml dung dịch A, thêm 2 giọt *dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT)*, xuất hiện màu đỏ. Thêm từng giọt *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)*, màu đỏ phai dần.

pH
Từ 2,5 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,4 EU/mg pyridoxin hydroclorid (Phụ lục 13.2).

Định lượng
Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 0,1 g pyridoxin hydroclorid, pha loãng với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* thành 500,0 ml, lắc đều. Lấy 5,0 ml dung dịch, pha loãng với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* thành 100,0 ml, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 290 nm, trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Tính hàm lượng pyridoxin hydroclorid, $C_8H_{11}NO_3$.HCl, trong thuốc tiêm theo A (1 %, 1 cm). Lấy 430 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 290 nm.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Vitamin nhóm B.

Hàm lượng thường dùng
2,5 %; 5,0 % và 10,0 %.

VIÊN NÉN PYRIDOXIN HYDROCLORID
Tabellae Pyridoxini hydrochloridi
Viên nén vitamin B_6

Là viên nén chứa pyridoxin 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 pyridoxin hydroclorid, $C_8H_{11}NO_3$.HCl, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Dung dịch A: Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg pyridoxin hydroclorid, thêm 50 ml *nước (TT)*, lắc kỹ, lọc.
A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải có hấp thụ cực đại ở khoảng 290 nm.
B. Pha loãng 1 ml dung dịch A với *nước* thành 10 ml. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm 2 ml *dung dịch natri acetat 20 % (TT)*,1 ml *nước* và 1 ml *dung dịch 2,6-dicloroquinon clorimid 0,5 % trong ethanol*, lắc đều. Xuất hiện màu xanh lam, phai nhanh và chuyển sang đỏ. Lặp lại phép thử trên, thay 1 ml *nước* bằng 1 ml *dung dịch acid boric 4 %*, không có màu xanh xuất hiện.
C. Lấy 1 ml dung dịch A, thêm 2 giọt *dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT)*, xuất hiện màu đỏ. Thêm từng giọt *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)*, màu đỏ phai dần.

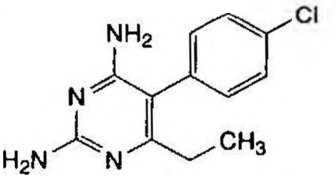
Định lượng
Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 25 mg pyridoxin hydroclorid, thêm 50 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, đun cách thủy 15 min, thỉnh thoảng lắc. Để nguội, pha loãng với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* thành 100,0 ml, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Lấy 5,0 ml dịch lọc, pha loãng với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* thành 100,0 ml, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 290 nm, trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tính hàm lượng pyridoxin hydroclorid, $C_8H_{11}NO_3$.HCl, trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 430 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 290 nm.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Vitamin nhóm B.

Hàm lượng thường dùng
25 mg; 50 mg.

PYRIMETHAMIN
Pyrimethaminum



$C_{12}H_{13}ClN_4$ P.t.l: 248,7

Pyrimethamin là 5-(4-clorophenyl)-6-ethylpyrimidin-2,4-diamin, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{12}H_{13}ClN_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu gần như trắng hoặc tinh thể không màu. Thực tế không tan trong nước, khó 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 pyrimethamin chuẩn.

B. Nhiệt độ nóng chảy: 239 °C đến 243 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 0,14 g chế phẩm trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Tiếp tục pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch trong khoảng từ bước sóng 250 nm đến 300 nm có một cực đại tại 272 nm và một cực tiểu tại 261 nm. Độ hấp thụ riêng tại cực đại có giá trị từ 310 đến 330.

D. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 3) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Dung dịch S: Lắc 1,0 g chế phẩm với 50 ml *nước* trong 2 min, lọc.

Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 0,05 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)*. Dung dịch không màu. Không quá 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* cần thêm vào để làm chuyển màu chỉ thị sang màu hồng. Thêm 0,4 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* và 0,05 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* làm chỉ thị. Dung dịch phải có màu đỏ hoặc màu da cam.

Tạp chất liên quan

Không được quá 0,25 %.

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

Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.

Dung môi khai triển: *Cloroform - propanol - acid acetic băng - toluen* (4 : 8 : 12 : 76).

Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - cloroform* (1 : 9) và pha loãng thành 25 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng hỗn hợp *methanol - cloroform* (1 : 9).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,1 g pyrimethamin chuẩn trong hỗn hợp *methanol - cloroform* (1 : 9) và pha loãng thành 100 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 200 ml bằng hỗn hợp *methanol - cloroform* (1 : 9). Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng đèn tử ngoại 254 nm. Trên sắc ký đồ dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào không được có màu đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Sulfat

Không được quá 80 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).

Dùng 15 ml dung dịch S. Dung dịch đối chiếu gồm 2,5 ml *dung dịch sulfat mẫu 10 phần triệu* SO_4 *(TT)* và 12,5 ml *nước*.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(0,50 g; 100 °C đến 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 0,200 g chế phẩm trong 25 ml *acid acetic khan (TT)* bằng cách đun nóng nhẹ. Để nguội, chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 24,87 mg $C_{12}H_{13}ClN_4$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

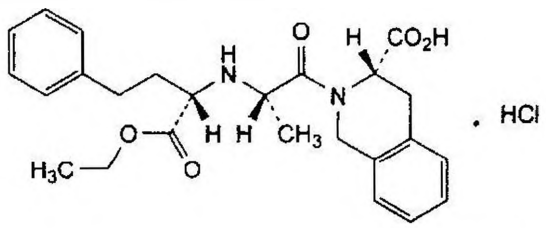
Thuốc chống sốt rét.

Chế phẩm

Viên nén.

QUINAPRIL HYDROCLORID

Quinaprili hydrochloridum



$C_{25}H_{31}ClN_2O_5$ P.t.l: 475,0

Quinapril hydroclorid là acid (3*S*)-2-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{25}H_{31}ClN_2O_5$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng hoặc hồng nhạt, hút ẩm. Dễ tan trong nước và ethanol 96 %, rất khó tan trong aceton.

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 quinapril hydroclorid chuẩn.

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

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

Góc quay cực riêng

Từ +14,4° đến +16,6°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất đồng phân không đối quang

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

Pha động: Trộn 260 ml *tetrahydrofuran (TT)* với 740 ml dung dịch mới pha có chứa 0,80 g *natri octansulfonat (TT)* và 2,13 g *amoni dihydrophosphat (TT)* đã được điều chỉnh đến pH 4,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Hỗn hợp dung môi: Điều chỉnh 500 ml pha động đến pH 6,5 bằng *amoniac (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 100 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi 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 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan quinapril chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất G, H và I) có trong một lọ chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 25 °C.

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 với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của quinapril.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo quinapril chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất G, H và I.

Thời gian lưu tương đối so với quinapril (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất G khoảng 0,9; tạp chất H khoảng 1,2; tạp chất I khoảng 1,3.

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 G và pic của quinapril ít nhất là 1,5. Tỷ số đỉnh - hõm (Hp/Hv) ít nhất là 2,0: trong đó Hp là chiều cao đỉnh pic tạp chất H so với đường nền và Hv là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm phân tách giữa pic tạp chất H và pic quinapril.

Giới hạn:

Tạp chất G, H và I: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Ghi chú:

Tạp chất G: Acid (3*R*)-2-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất H: Acid (3*R*)-2-[(2*S*)-2-[[(1*R*)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất I: Acid (3*S*)-2-[(2*S*)-2-[[(1*R*)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril (TT_1) - dung dịch natri dodecyl sulfat 5,77 g/l được điều chỉnh đến pH 2,2 bằng acid phosphoric* (48 : 52).

Hỗn hợp dung môi: *Acetonitril (TT_1) - dung dịch amoni dihydrophosphat 2,88 g/l được chỉnh đến pH 6,5 bằng dung dịch amoniac loãng* (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử 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 (2): Hòa tan quinapril chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, C, D, E và G) có trong một lọ chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Để tạo tạp chất M, hòa tan 250 mg chế phẩm trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi. Để dung dịch thu được dưới đèn tử ngoại trong 2,5 h sau đó bay hơi dung môi. Hòa tan 40 mg cặn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu: 5 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của quinapril.

Pyrimethamin là 5-(4-clorophenyl)-6-ethylpyrimidin-2,4-diamin, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{12}H_{13}ClN_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu gần như trắng hoặc tinh thể không màu. Thực tế không tan trong nước, khó 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 pyrimethamin chuẩn.

B. Nhiệt độ nóng chảy: 239 °C đến 243 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 0,14 g chế phẩm trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Tiếp tục pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch trong khoảng từ bước sóng 250 nm đến 300 nm có một cực đại tại 272 nm và một cực tiểu tại 261 nm. Độ hấp thụ riêng tại cực đại có giá trị từ 310 đến 330.

D. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 3) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Dung dịch S: Lắc 1,0 g chế phẩm với 50 ml *nước* trong 2 min, lọc.

Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 0,05 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)*. Dung dịch không màu. Không quá 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* cần thêm vào để làm chuyển màu chỉ thị sang màu hồng. Thêm 0,4 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* và 0,05 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* làm chỉ thị. Dung dịch phải có màu đỏ hoặc màu da cam.

Tạp chất liên quan

Không được quá 0,25 %.

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

Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.

Dung môi khai triển: *Cloroform - propanol - acid acetic băng - toluen* (4 : 8 : 12 : 76).

Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - cloroform* (1 : 9) và pha loãng thành 25 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng hỗn hợp *methanol - cloroform* (1 : 9).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,1 g pyrimethamin chuẩn trong hỗn hợp *methanol - cloroform* (1 : 9) và pha loãng thành 100 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 200 ml bằng hỗn hợp *methanol - cloroform* (1 : 9). Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng đèn tử ngoại 254 nm. Trên sắc ký đồ dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào không được có màu đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Sulfat

Không được quá 80 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).

Dùng 15 ml dung dịch S. Dung dịch đối chiếu gồm 2,5 ml *dung dịch sulfat mẫu 10 phần triệu* SO_4 *(TT)* và 12,5 ml *nước*.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(0,50 g; 100 °C đến 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 0,200 g chế phẩm trong 25 ml *acid acetic khan (TT)* bằng cách đun nóng nhẹ. Để nguội, chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 24,87 mg $C_{12}H_{13}ClN_4$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

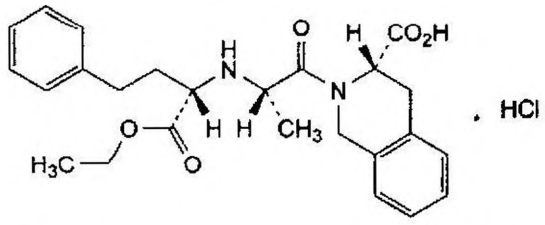
Thuốc chống sốt rét.

Chế phẩm

Viên nén.

QUINAPRIL HYDROCLORID

Quinaprili hydrochloridum



$C_{25}H_{31}ClN_2O_5$ P.t.l: 475,0

Quinapril hydroclorid là acid (3*S*)-2-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{25}H_{31}ClN_2O_5$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng hoặc hồng nhạt, hút ẩm. Dễ tan trong nước và ethanol 96 %, rất khó tan trong aceton.

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 quinapril hydroclorid chuẩn.

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

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

Góc quay cực riêng

Từ +14,4° đến +16,6°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất đồng phân không đối quang

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

Pha động: Trộn 260 ml *tetrahydrofuran (TT)* với 740 ml dung dịch mới pha có chứa 0,80 g *natri octansulfonat (TT)* và 2,13 g *amoni dihydrophosphat (TT)* đã được điều chỉnh đến pH 4,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Hỗn hợp dung môi: Điều chỉnh 500 ml pha động đến pH 6,5 bằng *amoniac (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 100 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi 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 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan quinapril chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất G, H và I) có trong một lọ chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 25 °C.

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 với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của quinapril.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo quinapril chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất G, H và I.

Thời gian lưu tương đối so với quinapril (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất G khoảng 0,9; tạp chất H khoảng 1,2; tạp chất I khoảng 1,3.

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 G và pic của quinapril ít nhất là 1,5. Tỷ số đỉnh - hõm (Hp/Hv) ít nhất là 2,0; trong đó Hp là chiều cao đỉnh pic tạp chất H so với đường nền và Hv là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm phân tách giữa pic tạp chất H và pic quinapril.

Giới hạn:

Tạp chất G, H và I: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Ghi chú:

Tạp chất G: Acid (3*R*)-2-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất H: Acid (3*R*)-2-[(2*S*)-2-[[(1*R*)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất I: Acid (3*S*)-2-[(2*S*)-2-[[(1*R*)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril (TT_1) - dung dịch natri dodecyl sulfat 5,77 g/l được điều chỉnh đến pH 2,2 bằng acid phosphoric (48 : 52).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril (TT_1) - dung dịch amoni dihydrophosphat 2,88 g/l được chỉnh đến pH 6,5 bằng dung dịch amoniac loãng (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử 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 (2): Hòa tan quinapril chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, C, D, E và G) có trong một lọ chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Để tạo tạp chất M, hòa tan 250 mg chế phẩm trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi. Để dung dịch thu được dưới đèn tử ngoại trong 2,5 h sau đó bay hơi dung môi. Hòa tan 40 mg cặn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu: 5 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của quinapril.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo quinapril chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A, C, D, E và G. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất M. Thời gian lưu tương đối so với quinapril (thời gian lưu khoảng 12 min): Tạp chất A khoảng 0,1; tạp chất C khoảng 0,3; tạp chất D khoảng 0,4; tạp chất M khoảng 0,7; tạp chất G + H khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 2,3.

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 C và pic của tạp chất D ít nhất là 1,5; độ phân giải giữa pic của tạp chất G và pic của quinapril ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất E với 1,5.

Tạp chất C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

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

Tạp chất E, M: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

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 (1) (0,10 %).

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

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %); bỏ qua pic của tạp chất G + H.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất B: Acid (2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl] amino]propanoic.

Tạp chất C: Acid (3*S*)-2-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-carboxy-3-phenylpropyl] amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất D: Ethyl (2*S*)-2-[(3*S*,11a*S*)-3-methyl-1,4-dioxo-1,3,4,6,11,11ahexahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-2-yl]-4-phenylbutanoat.

Tạp chất E: Acid (3*S*)-2-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-3-cyclohexyl-1- (ethoxy carbonyl)propyl]amino]propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất J: Acid (1*R*,3*S*)-2-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl] (hydroxy)amino]propanoyl]-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất M: Acid (1*R*,3*S*)-2-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1-hydroperoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic.

Kim loại nặng

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

Dung môi: Dimethyl sulfoxid (TT).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo Phương pháp 8. Dùng 2,0 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu. Nếu chế phẩm kết tủa sau khi thêm *đệm acetat pH 3,5 (TT)* thì pha loãng thành 100 ml bằng *dimethyl sulfoxyd (TT)*, chế phẩm lại tan hoàn toàn. Làm tương tự đối với dung dịch đối chiếu.

Nước

Không được quá 1,0 % (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

Hòa tan khoảng 0,200 g chế phẩm trong 50 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 23,75 mg $C_{25}H_{31}ClN_2O_5$.

Bảo quản

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

Loại thuốc

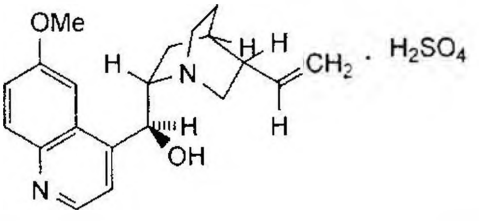
Ức chế men chuyển angiotensin.

Chế phẩm

Viên nén.

QUINIDIN BISULFAT

Quininidini bisulfas



$C_{20}H_{24}N_2O_2.H_2SO_4$ P.t.l: 422,5

Quinidin bisulfat là (8*R*,9*S*)-6'-methoxycinchonan-9-ol hydrosulfat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{20}H_{24}N_2O_2 . H_2SO_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Tinh thể không màu, không mùi hoặc gần như không mùi. Dễ tan trong nước và ethanol 96 %, thực tế không tan trong ether.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: *Diethylamin - ether - toluen* (15 : 36 : 60).
Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm 1,0 % trong *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch quinindin sulfat chuẩn 1,0 % trong *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 1,0 % của quinidin sulfat chuẩn và 1,0 % quinin sulfat chuẩn trong *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 4 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, làm khô bằng luồng không khí trong 15 min và chạy sắc ký nhắc lại. Sấy khô bản mỏng ở 105 °C trong 30 min, để nguội và phun *thuốc thử iodoplatinat (TT)*. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự 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 ràng.
B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử pH.
C. Chế phẩm phải cho phản ứng đặc trưng của sulfat (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 2,6 đến 3,6 (Phụ lục 6.2).
Dùng dung dịch chế phẩm 1 % để đo.

Góc quay cực riêng
Từ +246° đến +258°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Dùng dung dịch chế phẩm 2 % trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để đo, dùng ống đo dài 2 dm.

Các alcaloid 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: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 5 ml pha động, đun nóng nhẹ nếu cần, pha loãng thành 10 ml bằng pha động.
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 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 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* 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 khi tiến hành sắc ký 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, V_0 được tính từ pic thioure thu được 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 pic của quinidin và pic của dihydroquinin với thời gian lưu tương đối so với quinin khoảng 1,4.
Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), có hai pic quinindin và 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 quinin, dihydroquinin, quinindin và dihydroquinidin 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 quinin và pic của dihydroquinidin ít nhất là 1,0. Tỉ 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 %).
Dihydroquinidin: Không được quá 15 %.
Các tạp chất rửa giải ra trước quinindin: Với mỗi tạp chất, không được quá 5 %.
Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 2,5 %.

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

Nước
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1 g chế phẩm.

Cation chuẩn độ được
Phải từ 75,3 % đến 79,6 %, tính theo chế phẩm khan, được xác định bằng phương pháp sau: Thêm vào dung dịch nước đã thu được trong phần Định lượng 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT_1)* và chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)*.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 16,32 mg $[C_{20}H_{26}N_2O_2]^{2+}$

Định lượng
Hòa tan 0,450 g chế phẩm trong 15 ml *nước*. Thêm 25 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* và chiết bằng

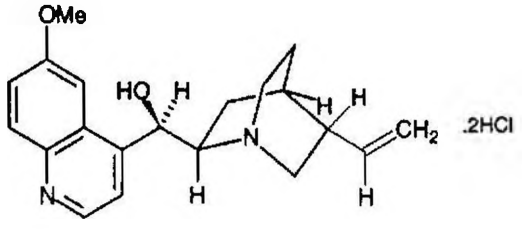
cloroform (TT) 3 lần, mỗi lần 25 ml. Tập trung dịch chiết cloroform. Rửa dịch chiết cloroform mỗi lần bằng 20 ml *nước*. Gộp các dịch nước thu được để đem thử cation chuẩn độ được. Làm khan dịch chiết cloroform bằng *natri sulfat khan (TT)*, bốc hơi tới khô ở áp suất 2 kPa, hòa tan cặn trong 50 ml *acid acetic khan (TT)*. Tiến hành chuẩn độ theo phương pháp định lượng trong môi trường khan (Phụ lục 10.6, phương pháp 1), dùng *dung dịch tím tinh thể (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 21,13 mg $C_{20}H_{24}N_2O_2.H_2SO_4$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống loạn nhịp tim.

Chế phẩm
Viên nén.

QUININ DIHYDROCLORID
Quinini dihydrochloridum



$C_{20}H_{24}N_2O_2.2HCl$ P.t.l: 397,3

Quinin dihydroclorid là (8*S*,9*R*)-6'-methoxycinchonan-9-ol dihydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{20}H_{24}N_2O_2.2HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột trắng hay gần như trắng. Rất tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Diethylamin - ether - toluen (15 : 36 : 60).
Dung dịch thử. Dung dịch chế phẩm 1,0 % trong *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch quinin sulfat chuẩn 1,0 % trong *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 1,0 % của mỗi quinidin sulfat chuẩn và quinin sulfat chuẩn trong *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng rẽ lên bản mỏng 4 µl của mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí 15 min và chạy sắc ký nhắc lại. Sau đó sấy khô bản mỏng ở 105 °C trong 30 min, để nguội và phun *thuốc thử iodoplatinat (TT)*. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết trên sắc ký đồ thu được 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.
B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử pH.
C. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

pH
pH của dung dịch chế phẩm 3,0 % từ 2,0 đến 3,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng
Từ -223° đến -229°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Dùng dung dịch chế phẩm 3,0 % trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để đo.

Bari
Thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* vào 15 ml dung dịch chế phẩm 2,0 %. Dung dịch thu được vẫn phải trong ít nhất trong vòng 15 min.

Sulfat
Không được quá 0,12 % (Phụ lục 9.4.14).
Dùng 0,125 g chế phẩm.

Các alcaloid cinchona khác
Yêu cầu và tiến hành thử theo phép thử Các alcaloid cinchona khác trong chuyên luận Quinin bisulfat.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

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

Cation chuẩn độ được
Phải từ 79,7 % đến 84,2 %, tính theo chế phẩm đã làm khô.
Hòa tan 0,4 g chế phẩm trong 10 ml *nước*, thêm 40 ml *methanol (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* dùng *dung dịch phenolphtalein (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 16,32 mg $[C_{20}H_{26}N_2O_2]^{2+}$.

Định lượng
Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 50 ml *acid acetic khan (TT)* và 20 ml *anhydrid acetic (TT)*, thêm 10 ml *dung dịch thủy ngân (II) acetat (TT)*. Định lượng bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, dùng *dung dịch tím tinh thể (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương 19,87 mg $C_{20}H_{24}N_2O_2.2HCl$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống sốt rét.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM QUININ DIHYDROCLORID
Injectio Quinini dihydrochloridi

Là dung dịch vô khuẩn của quinin dihydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng của quinin dihydroclorid, $C_{20}H_{24}N_2O_2.2HCl$ từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, gần như không màu tới màu vàng nhạt nhưng không được đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị bằng cách pha loãng 10 ml *dung dịch kali dicromat 0,80 mg/ml* bằng *nước* vừa đủ 20 ml.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Diethylamin - aceton - toluen (10 : 20 : 80).
Dung dịch thử: Lấy 1 thể tích chế phẩm có chứa khoảng 0,5 g quinin dihydroclorid, chiết với 50 ml hỗn hợp *cloroform - ethanol 96 %* (2 : 1). Lấy lớp dung môi hữu cơ và lọc.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch quinin sulfat chuẩn 1,0 % trong hỗn hợp *cloroform - 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 *cloroform - ethanol 96 %* (2 : 1).
Cách tiến hành: Chấm 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 Dragendorff (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. Lấy 0,5 ml chế phẩm, thêm 0,5 ml *dung dịch acid nitric 16 % (TT)* và 0,5 ml *dung dịch bạc nitrat 5 % (TT)* sẽ có tủa trắng lổn nhổn. Tủa này tan trong *dung dịch amoniac 6 M (TT).*

pH
Không được dưới 2,5 (Phụ lục 6.2).

Các alcaloid cinchona khác
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch đối chiếu (3), dung dịch đối chiếu (4), cách tiến hành như mô tả trong phép thử Các alcaloid cinchona khác của chuyên luận "Quinin bisulfat".
Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,2 % quinin dihydroclorid.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg chất chuẩn quinin sulfat (đun nóng nhẹ nếu cần) trong 5 ml pha động và pha loãng thành 10 ml với pha động .
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg chất chuẩn quinidin sulfat (đun nóng nhẹ nếu cần) trong 5 ml pha động và pha loãng thành 10 ml với pha động.

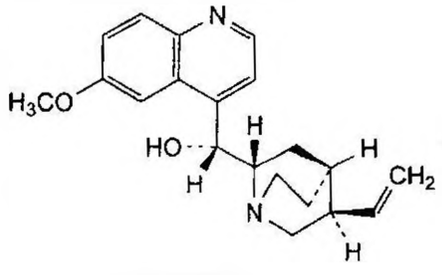
Định lượng
Phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6).
Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với 0,6 g quinin dihydrochlorid, thêm 20 ml *nước* và 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)*, chiết 3 lần, mỗi lần với 25 ml *cloroform (TT).* Gộp các dịch chiết cloroform và rửa với 20 ml *nước*. Làm khan dịch chiết cloroform với *natri sulfat khan (TT)* và làm bay hơi ở áp suất 2 kPa tới khô. Hòa tan cắn với 50 ml *acid acetic khan (TT).* Thêm 20 ml *anhydrid acetic (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, dùng *dung dịch tím tinh thể (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 19,87 mg $C_{20}H_{24}N_2O_2.2HCl$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống sốt rét.

Nồng độ thường dùng
25 %, 50 %.
Chú ý: Cần pha loãng trước khi tiêm và có thể tiêm tĩnh mạch chậm theo chỉ dẫn của bác sĩ.

QUININ HYDROCLORID
Quinini hydrochloridum



. HCl . $2H_2O$

$C_{20}H_{24}N_2O_2.HCl.2H_2O$ P.t.l: 396,9

Quinin hydroclorid là (*R*)-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-ethenyl-1-azabicyclo [2.2.2]oct-2-yl](6-methoxyquinolin-4-yl)methanol hydroclorid,

phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{20}H_{24}N_2O_2$.HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể hình kim óng ánh không màu, màu trắng hoặc gần như trắng, mịn, thường tụ thành đám.

Tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel G.*

Dung môi khai triển: *Diethylamin - ether - toluen* (10 : 24 : 40).

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

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

Cách tiến hành: Chấm riêng rẽ lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Làm khô bản mỏng bằng luồng không khí trong 15 min và chạy sắc ký nhắc lại. Sấy bản mỏng ở 105 °C trong 30 min, để nguội và phun *thuốc thử iodoplatinat (TT)*. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước so với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Lấy 5 ml dung dịch thu được, thêm 0,2 ml *nước brom (TT)* và 1 ml *dung dịch amoniac 2 M (TT)*, màu xanh lục xuất hiện.

C. Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong 3 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* và thêm *nước* thành 100 ml. Xuất hiện huỳnh quang xanh lam đậm khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở 366 nm. Huỳnh quang này sẽ biến mất gần như hoàn toàn khi thêm 1 ml *acid hydrocloric (TT)*.

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

E. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử pH.

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)* được chuẩn bị từ *nước cất* và pha loãng thành 50 ml bằng cùng dung môi.

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

pH

Từ 6,0 đến 6,8 (Phụ lục 6.2).

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 20 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)*.

Góc quay cực riêng

Từ -245° đến -258°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi để thử.

Các alcaloid cinchona khác

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng phương pháp chuẩn hóa.

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: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 5 ml pha động, đun nóng nhẹ nếu cần, pha loãng thành 10 ml bằng pha động.

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 ml bằng pha động.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Trộn đều 1 ml dung dịch đối chiếu (1) và 1 ml dung dịch đối chiếu (2).

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng 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 (15 cm đến 25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 - 10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 250 nm ghi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) và ở bước sóng 316 nm để ghi sắc ký đồ của các dung dịch khác.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

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

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của quinin và tạp chất C. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất A và pic dihydroquinidin. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), pic của tạp chất A, quinin, dihydroquinidin và tạp chất C được xác định bằng cách so sánh thời gian lưu với pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Thời gian lưu tương đối so với quinin của tạp chất C khoảng 1,4.

Thời gian lưu tương đối so với tạp chất A của dihydroquinidin khoảng 1,5.

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 tạp chất A ít nhất là 3,0 và độ phân giải giữa pic của dihydroquinidin và pic của quinin ít nhất là 2,0. Tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 4 đối với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), hệ số phân bố khối lượng của tạp chất A từ 3,5 đến 4,5, t_R được tính

từ pic thioure thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5), điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động (nếu cần).

Giới hạn:

Tạp chất C: Không được quá 10 %.

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

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

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 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (*S*)-[(2*R*,4*S*,5*R*)-5-ethenyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](6-methoxyquinolin-4-yl)methanol (quinidin).

Tạp chất B: (*R*)-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-ethenyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl] (quinolin-4-yl)methanol (cinchonidin).

Tạp chất C: (*R*)-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-ethyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](6-methoxyquinolin-4-yl)methanol (dihydroquinin).

Bari

Thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* vào 15 ml dung dịch S, để yên 15 min, dung dịch thu được không được đục hơn hỗn hợp gồm 15 ml dung dịch S và 1 ml *nước cất*.

Sulfat

Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.4.14).

Lấy 15 ml dung dịch S tiến hành thử.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 6,0 % đến 10,0 % (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 50 ml *ethanol 96 % (TT)* và thêm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 36,09 mg $C_{20}H_{24}N_2O_2$.HCl.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

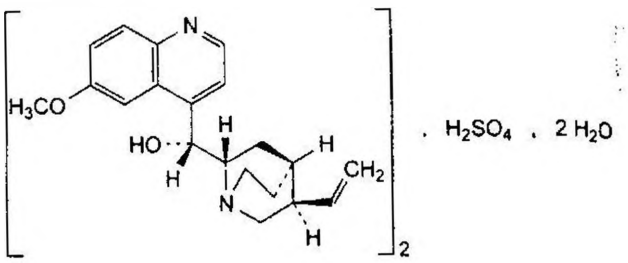
Chống sốt rét.

Chế phẩm

Viên nén.

QUININ SULFAT

Quinini sulfas



$(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4.2H_2O$ P.t.l: 783,0

Quinin sulfat là bis[(*R*)-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-ethenyl-1-azabicyclo [2.2.2]oct-2-yl](6-methoxyquinolin-4-yl)methanol]sulfat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hoặc tinh thể hình kim không màu, mịn. Khó tan trong nước, hơi tan trong nước sôi và ethanol 96 %.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel G.*

Dung môi khai triển: *Diethylamin - ether - toluen* (10 : 24 : 40).

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,10 g quinin sulfat chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 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 15 cm, lấy bản mỏng làm khô trong luồng không khí 15 min và chạy sắc ký nhắc lại. Sau đó làm khô bản mỏng ở 105 °C trong 30 min, để nguội và phun *thuốc thử iodoplatinat (TT)*. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu sắc và kích thước so với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 5 ml *nước*. Thêm 0,2 ml *nước brom (TT)* và 1 ml *dung dịch amoniac 2 M (TT)*, màu xanh lục xuất hiện.

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 3 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* và pha loãng thành 100 ml với *nước*. Huỳnh quang màu xanh lam đậm xuất hiện khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở 366 nm, huỳnh quang này sẽ biến mất khi thêm 1 ml *acid hydrocloric (TT)*.

D. Hòa tan khoảng 45 mg chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*. Dung dịch thu được cho phản ứng A của sulfat (Phụ lục 8.1).

E. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử pH.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu VL_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Từ 5,7 đến 6,6 (Phụ lục 6.2).
Dùng hỗn dịch chế phẩm 10 g/l trong *nước* để đo,

Góc quay cực riêng
Từ -237° đến -245°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Dùng dung dịch S để đo.

Các alcaloid cinchona khác
Yêu cầu và tiến hành thử theo phép thử Các alcaloid cinchona khác trong chuyên luận Quinin hydroclorid.

Mất khối lượng do làm khô
Từ 3,0 % đến 5,0 % (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 0,300 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *cloroform (TT)* và 20 ml *anhydrid acetic (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 24,90 mg $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống sốt rét.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN QUININ SULFAT
Tabellae Quinini sulfatis

Là viên nén 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, $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4.2H_2O$, 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 - aceton - toluen (10 : 20 : 80).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên đã nghiền mịn có chứa khoảng 0,1 g quinin sulfat, lắc kỹ với 10 ml hỗn hợp *cloroform - ethanol 96 %* (2 : 1).
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch quinin sulfat chuẩn 1,0 % trong hỗn hợp *cloroform - 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 *cloroform - ethanol 96 %* (2 : 1).
Cách tiến hành: Chấm 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 Dragendorff (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 *cloroform - ethanol 96 %* (2 : 1) và lọc. Làm bay hơi dịch lọc tới khô và rửa cắn còn lại với 10 ml *ether (TT)*. Sấy khô cắn ở nhiệt độ 60 °C và áp suất không quá 15 Pa trong 2 h. pH của hỗn dịch 1,0 % cắn trong *nước* đo được 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 hydrocloric 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 hydrocloric 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, $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4.2H_2O$, 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 alcaloid cinchona khác
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch đối chiếu (3), dung dịch đối chiếu (4), cách tiến hành như mô tả trong phép thử Các alcaloid cinchona khác của chuyên luận "Quinin bisulfat".
Dung dịch thử: Cân chính xác 1 lượng bột viên tương ứng với 50 mg quinin sulfat, thêm 20 ml pha động. Đun nóng nhẹ để hòa tan hoàn toàn hoạt chất. Làm nguội, pha loãng với pha động thành 25,0 ml và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg chất chuẩn quinin sulfat (đun nóng nhẹ nếu cần) trong 5 ml pha động và pha loãng thành 10 ml với pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg chất chuẩn quinidin sulfat (đun nóng nhẹ nếu cần) trong 5 ml pha động và pha loãng thành 10 ml với pha động.

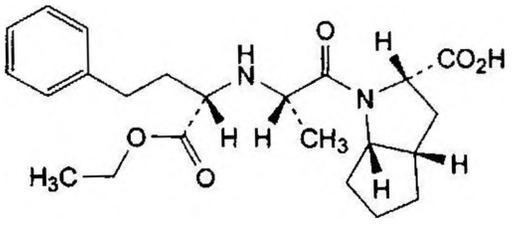
Định lượng
Tiến hành phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6).
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền nhỏ thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,4 g quinin sulfat, thêm 40 ml *anhydrid acetic (TT)*, đun nóng để hòa tan hoàn toàn hoạt chất. Làm nguội rồi chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, dùng *dung dịch tím tinh thể (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 26,10 mg $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4.2H_2O$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống sốt rét.

Hàm lượng thường dùng
250 mg, 500 mg.

RAMIPRIL
Ramiprilum



$C_{23}H_{32}N_2O_5$ P.t.l: 416,5

Ramipril là acid (2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-[(*S*)-2-[[(*S*)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]octahydrocyclo penta[*b*]pyrrol-2-carboxylic, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{23}H_{32}N_2O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hay gần như trắng.
Hơi tan trong nước, dễ tan trong methanol.

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 ramipril chuẩn.
B. Phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng
Từ +32,0° đến +38,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi gồm 14 thể tích *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)* và 86 thể tích *methanol (TT)* vừa đủ 25,0 ml.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.4).
Pha động A: Hòa tan 2,0 g *natri perclorat (TT)* trong hỗn hợp gồm 0,5 ml *triethylamin (TT)* và 800 ml *nước*, điều chỉnh về pH 3,6 bằng *acid phosphoric (TT)*, sau đó thêm 200 ml *acetonitril (TT)*, trộn đều.
Pha động B: Hòa tan 2,0 g *natri perclorat (TT)* trong hỗn hợp gồm 0,5 ml *triethylamin (TT)* và 300 ml *nước*, điều chỉnh về pH 2,6 bằng *acid phosphoric (TT)*, sau đó thêm 700 ml *acetonitril (TT)*, trộn đều.
Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 20,0 ml với cùng pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg của từng tạp chất A chuẩn của ramipril, tạp chất B chuẩn của ramipril, tạp chất C chuẩn của ramipril và tạp chất D chuẩn của ramipril trong 5 ml dung dịch thử và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động B.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động B. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng pha động B.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml bằng pha động B.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 210 nm.
Nhiệt độ cột: 65 °C.
Tốc độ dòng: 1,0 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 - 6	90	10	Đẳng dòng
6 - 7	90 → 75	10 → 25	Tuyến tính
7 - 20	75 → 65	25 → 35	Tuyến tính
20 - 30	65 → 25	35 → 75	Tuyến tính
30 - 40	25	75	Đẳng dòng
40 - 45	25 → 90	75 → 10	Tuyến tính
45 - 55	90	10	Cân bằng lại

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Cân bằng cột bằng hỗn hợp gồm 90 % pha động A và 10 % pha động B với thời gian ít nhất là 35 min. Trong trường hợp không thu được

đường nền thích hợp, thì sử dụng triethylamin có độ tinh khiết cao hơn. Tiêm dung dịch đối chiếu (3). Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho phải xuất hiện pic trên sắc ký đồ. Tiêm lần lượt các dung dịch đối chiếu (1), dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch thử. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic tương ứng với tạp chất A và ramipril trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) ít nhất là 3,0; pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3) có tỉ lệ tín hiệu/nhiễu ít nhất bằng 3; hệ số đối xứng của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử từ 0,8 đến 2,0.

Thời gian lưu của tạp chất A khoảng 14 min, ramipril khoảng 18 min, tạp chất B khoảng 22 min, toluen khoảng 24 min, tạp chất C khoảng 26 min và tạp chất D khoảng 28 min.

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với tạp chất C được nhân với hệ số hiệu chỉnh là 2,4.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Diện tích của các pic tương ứng với tạp chất A, tạp chất B, tạp chất C và tạp chất D không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %); diện tích của bất cứ pic nào khác với pic chính và các pic tạp chất A, B, C và D không được lớn hơn 0,2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %); tổng diện tích các pic, trừ pic chính, không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3).

Ghi chú:

Tạp chất A (ramipril methyl ester): Acid (2*S*, 3a*S*, 6a*S*)-1-[(*S*)-2-[[(*S*)-1-(methoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl] octahydrocyclopenta[*b*]- pyrrol-2-carboxylic.

Tạp chất B (ramipril isopropyl ester): Acid (2*S*, 3a*S*, 6a*S*)-1-[(*S*)-2-[[(*S*)-1-[(1-methylethoxy)carbonyl]-3-phenyl-propyl]amino] propanoyl]octahydrocyclopenta[*b*]pyrrol-2-carboxylic.

Tạp chất C (hexahydroramipril): Acid (2*S*, 3a*S*, 6a*S*)1-[(*S*)-2-[[(*S*)-3-cyclohexyl-1-(ethoxycarbonyl)propyl]amino] propanoyl]octahydrocyclopenta[*b*]pyrrol-2-carboxylic.

Tạp chất D (ramipril diketopiperazin): Ethyl (2*S*)-2-[(3*S*, 5a*S*, 8a*S*, 9a*S*)-3-methyl-1,4-dioxodecahydro-2*H*-cyclopenta[4,5]pyrrolo[1,2-a] pyrazin-2-yl]-4-phenylbutanoat.

Paladi

Không được quá 20 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi gồm 0,3 thể tích *acid nitric (TT)* và 99,7 thể tích *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Các dung dịch đối chiếu: Pha loãng *dung dịch paladi mẫu 0,5 phần triệu Pd (TT)* với hỗn hợp dung môi gồm 0,3 thể tích *acid nitric (TT)* và 99,7 thể tích *nước* để thu được các dung dịch có chứa 0,02 µg, 0,03 µg và 0,05 µg paladi/ml, sử dụng các dung dịch này ngay sau khi pha.

Dung dịch mẫu trắng: Hòa tan 0,150 g *magnesi nitrat (TT)* trong hỗn hợp dung môi gồm 0,3 thể tích *acid nitric (TT)* và 99,7 thể tích *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Cách tiến hành: Tiêm lần lượt 20 µl của các dung dịch thử, dung dịch chuẩn và 10 µl dung dịch mẫu trắng. Đo độ hấp thụ ở 247,6 nm sử dụng đèn cathod rỗng paladi làm nguồn bức xạ, lò graphit và dải truyền quang thích hợp là 1 nm.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; trong chân không hoàn toàn; 60 °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 25 ml *methanol (TT)* và thêm 25 ml *nước*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), song song tiến hành mẫu trắng.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 41,65 mg $C_{23}H_{32}N_2O_5$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Điều trị cao huyết áp, suy tim.

Chế phẩm

Nang, viên nén.

VIÊN NÉN RAMIPRIL

Tabellae Ramiprili

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, $C_{23}H_{32}N_2O_5$, 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 cắn ở 60 °C trong 3 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn 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 hydrocloric 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, Cách tiến hành 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 hydrocloric 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 hydrocloric 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 $C_{23}H_{32}N_2O_5$ trong ramipril chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng ramipril, $C_{23}H_{32}N_2O_5$, 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).
Pha động, Điều kiện sắc ký và *Cách tiến hành* thực hiện như mô tả ở mục Định lượng.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch ramipril chuẩn 0,025 % trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Dung dịch thử: Lấy một viên, thêm 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT),* lắc siêu âm 10 min và pha loãng bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ ramipril 0,025 %. Ly tâm hoặc lọc để được dung dịch trong.

Định lượng
Viên có hàm lượng ramipril bằng hoặc lớn hơn 2 mg
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Trộn đều 420 thể tích *acetonitril (TT)* và 580 thể tích dung dịch chứa 1,4 % *natri perclorat (TT)* và 0,58 % *acid phosphoric (TT)* đã được chỉnh đến pH 2,5 bằng *triethylamin (TT).* Điều chỉnh pH của hỗn hợp đến 2,1 bằng *acid phosphoric (TT).*
Dung dịch chuẩn: Dung dịch ramipril chuẩn 0,025 % trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 25 mg ramipril vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và lắc siêu âm 10 min, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm), Nucleosil 100 - C18 là phù hợp.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng ramipril, $C_{23}H_{32}N_2O_5$, trong mỗi viên từ diện tích pic ramipril trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{23}H_{32}N_2O_5$ trong ramipril chuẩn.

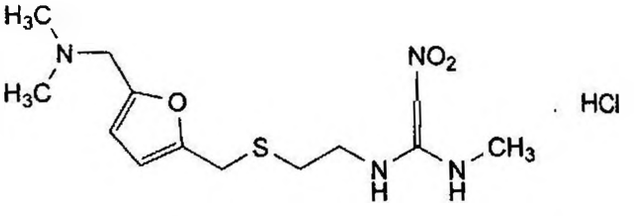
Viên có hàm lượng ramipril nhỏ hơn 2 mg
Lấy giá trị trung bình của kết quả định lượng 10 viên trong phép thử Độ đồng đều hàm lượng.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng
1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg.

RANITIDIN HYDROCLORID
Ranitidini hydrochloridum



$C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$ P.t.l: 350,9

Ranitidin hydroclorid là *N*-[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl] furan-2-yl]methyl]sulfanyl]ethyl]-*N'*-methyl- 2-nitroethen-1,1-diamin hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc vàng nhạt, đa hình.
Dễ tan trong nước, hơi tan hay khó tan trong ethanol khan, rất khó tan trong methylen clorid.

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 ranitidin hydroclorid chuẩn. Nếu phổ hấp thụ của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ 10 mg chế phẩm và 10 mg ranitidin hydroclorid chuẩn trong 0,5 ml *methanol (TT)* trong cối mã não, bốc hơi đến khô dưới luồng khí *nitrogen (TT).* Sấy cắn trong chân không trong 30 min, thêm 3 giọt *parafin lỏng (TT)* vào cắn và nghiền đến khi thành hỗn hợp bột nhão có màu trắng đục, nén hỗn hợp thu được vào giữa hai đĩa trong suốt và ghi phổ mới.
B. 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 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu VN_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Từ 4,5 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).
Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: *Acetonitril - dung dịch đệm* (2 : 98).
Pha động B: *Acetonitril - dung dịch đệm* (22 : 78).
Dung dịch đệm: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 950 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 7,1 bằng *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.
Dung dịch thử: Hòa tan 13 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 6,5 mg tạp chất A chuẩn của ranitidin trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan tạp chất J chuẩn của ranitidin có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml dung dịch thử.
Dung dịch đối chiếu (4): Để tạo tạp chất D và H, Hòa tan 6,5 mg chế phẩm trong 2,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và đun nóng đến 60 °C trong 5 min, rồi pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động A.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *octadecylsilyl amorphous organosilica polymer* (3,5 µm).
Nhiệt độ cột: 35 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở 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)
0 - 10	100 → 0	0 → 100
10 - 15	0	100

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), (2), (3) và mẫu trắng là pha động A.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo tạp chất A chuẩn của ranitidin dùng và 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 J. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất D và H.
Thời gian lưu tương đối so với ranitidin (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất H khoảng 0,1; tạp chất G khoảng 0,2; tạp chất F khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 0,6; tạp chất E khoảng 0,7; tạp chất D khoảng 0,8; tạp chất J khoảng 0,9; tạp chất I khoảng 1,3; tạp chất A khoảng 1,7.
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 J và pic của ranitidin ít nhất là 1,5. Sắc ký đồ của mẫu trắng không được có bất kỳ pic nào có cùng thời gian với pic của tạp chất A trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1).
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất J với 2.
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).
Tạp chất B, C, D, E, F, G, H, I, J: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).
Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,1 lần 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 trừ tạp chất A không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: *N,N'*-bis[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]furan-2-yl]methyl]sulfanyl]ethyl]-2- nitroethen-1,1-diamin.
Tạp chất B: 2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]furan-2- yl]methyl] sulfanyl]ethanamin.
Tạp chất C: *N*-[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]furan-2-yl] methyl] sulfinyl]ethyl]-*N'*-methyl-2- nitroethen-1,1-diamin.
Tạp chất D: *N*-[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]furan-2-yl] methyl]sulfanyl]ethyl]-2-nitroacetamid.
Tạp chất E: *N*-[2-[[[5-[(dimethyloxidoamino)methyl]furan-2-yl] methyl]sulfanyl]ethyl]-*N'*-methyl-2-nitroethen-1,1-diamin.
Tạp chất F: [5-[(dimethylamino)methyl]furan-2-yl]methanol.
Tạp chất G: 3-(methylamino)-5,6-dihydro-2*H*-1,4-thiazin-2-on-oxim.
Tạp chất H: *N*-methyl-2-nitroacetamid.
Tạp chất I: 2,2'-methylenbis[*N*-[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl] furan-2-yl]methyl]sulfanyl]ethyl]-*N'*-methyl-2-nitroethen-1,1-diamin].
Tạp chất J: 1,1'-*N*-[methylenbis(sulfandiylethylen)]bis(*N'*-methyl-2-nitroethen-1,1-diamin).
Tạp chất K: *N*-methyl-1-methylthio-2-nitroethenamin.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm để 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 0,75 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 60 °C; 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 0,280 g chế phẩm trong 35 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 35,09 mg $C_{13}H_{23}ClN_4O_3S$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng thụ thể H_2-histamin; điều trị loét dạ dày.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN RANITIDIN
Tabellae Ranitidini

Là viên nén bao phim chứa ranitidin 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 ranitidin, $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
B. 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 ranitidin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
C. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g ranitidin với 2 ml *nước* và lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi triển khai: Nước - amoniac 18 M - 2-propanol - ethyl acetat (2 : 4 : 15 : 25).
Dung dịch thử (1): Lắc một lượng bột viên tương ứng với 0,45 g ranitidin với 20 ml *methanol (TT)*, lọc (giấy lọc Whatman số 1 là thích hợp).
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg ranitidin hydroclorid chuẩn trong 20 ml *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 200 ml bằng *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 20 ml bằng *methanol (TT)*, lấy 3 ml dung dịch này pha loãng thành 50 ml bằng *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 20 ml bằng *methanol (TT)*, lấy 1 ml dung dịch này pha loãng thành 50 ml bằng *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (5): Chứa 0,10 % tạp chất ranitidin B chuẩn trong *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (6): Chứa 0,10 % tạp chất ranitidin B chuẩn trong dung dịch thử (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 ít nhất khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, đặt bản mỏng vào bình chứa hơi iod đến khi xuất hiện các vết trên bản mỏng.
Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %), không có quá 1 vết đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %) và không có quá 3 vết đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (4) (0,1 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6) có 2 vết tương ứng với ranitidin và tạp chất ranitidin B tách ra rõ ràng.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)
Pha động: Dung dịch amoni acetat 0,1 M - methanol (15 : 85).
Dung dịch chuẩn: Dung dịch ranitidin hydroclorid chuẩn 0,0112 % trong pha động.
Dung dịch thử: Cho 10 viên chế phẩm vào bình định mức 500 ml, thêm 400 ml pha động lắc cho các viên rã hoàn toàn (khoảng 15 min) thêm pha động đến định mức, lắc đều, lọc (giấy lọc Whatman GF/C là thích hợp). Pha loãng dịch lọc bằng pha động để được dung dịch có nồng độ 0,01 % ranitidin.
Dung dịch phân giải: Chứa 0,0112 % ranitidin hydroclorid chuẩn và 0,0002 % dimethyl{5-[2-(1-methyl-amino-2-nitrovinylamino)ethylsulfinylmethyl]furfuryl}amin chuẩn trong pha động.
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 322 nm.
Tốc độ dòng: 2 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 chuẩn. Độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn 2 %. Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, trên sắc ký đồ thu được của dung dịch phân giải pic ranitidin phải tách rõ so với pic của dimethyl{5-[2-(1-methylamino-2-nitrovinylamino)ethyl sulfinylmethyl]furfuryl}amin chuẩn.
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng ranitidin, $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ của ranitidin hydroclorid chuẩn.

Hệ số chuyển đổi từ ranitidin hydroclorid ($C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$) sang ranitidin ($C_{13}H_{22}N_4O_3S$) là 0,8961.

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

Loại thuốc
Đối kháng thụ thể Histamin H_2.

Hàm lượng thường dùng
150 mg, 300 mg.

RETINOL (VITAMIN A) TỔNG HỢP ĐẬM ĐẶC DẠNG BỘT

Vitamini synthetici densati A pulvis

Retinol tổng hợp đậm đặc dạng bột được điều chế bằng cách phân tán ester tổng hợp của retinol trong chất nền gelatin hoặc gôm arabic hoặc chất thích hợp khác. Chế phẩm có thể chứa chất ổn định thích hợp như chất chống oxy hóa.
Hàm lượng vitamin A trong chế phẩm phải từ 95,0 % đến 115,0 % so với hàm lượng ghi trên nhãn (không được ít hơn 250 000 IU/g).

Tính chất
Bột màu hơi vàng, thường dưới dạng hạt có kích thước gần như đồng nhất. Thực tế không tan trong nước, trương nở hoặc tạo thành nhũ tương phụ thuộc vào công thức điều chế.

Định tính
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* F_{254}.
Dung môi khai triển: *Ether - cyclohexan* (20 : 80).
Dung dịch thử: Cho vào ống nghiệm nút mài có dung tích 20 ml một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 17 000 IU vitamin A. Thêm khoảng 20 mg *bromelains (TT)*, 2 ml *nước* và khoảng 150 µl *2-propanol (TT)*, lắc tròn nhẹ nhàng trong 2 min đến 5 min trong cách thủy ở 60 °C đến 65 °C. Làm nguội đến dưới 30 °C và thêm 5 ml *2-propanol (TT)* có chứa 1 g/l *butylhydroxytoluen (TT)*. Lắc mạnh trong 1 min, để yên trong vài phút và sử dụng lớp dung dịch phía trên.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 10 mg/ml các chất chuẩn ester của retinol (tương đương khoảng 3,3 IU mỗi ester trong 1 µl) trong *2-propanol (TT)* có chứa 1 g/l *butyl hydroxytoluen (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 3 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai ngay trong bình sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để khô bản mỏng trong không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu có các vết riêng rẽ tương ứng với các ester. Thứ tự rửa giải từ dưới lên trên là: Retinol acetat, retinol propionat và retinol palmitat. Thành phần của dung dịch thử được xác định bằng cách so sánh vết chính hoặc các vết trên sắc ký đồ của dung dịch thử với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng
Tiến hành theo phương pháp 4 (Phụ lục 10.10).

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Khi đã mở nên sử dụng chế phẩm càng nhanh càng tốt. Nếu chế phẩm chưa sử dụng hết ngay nên bảo quản bằng khí trơ.

Nhãn
Nhãn phải ghi:
Số đơn vị quốc tế (IU) trong 1 g.
Tên của ester hay các ester.
Tên của tá dược chính hay các tá dược đã dùng và tên của bất kỳ các chất ổn định đã được thêm vào.

Loại thuốc
Vitamin A.

Chế phẩm
Nang mềm.

RETINOL (VITAMIN A) TỔNG HỢP ĐẬM ĐẶC DẠNG DẦU

Vitaminum A syntheticum densatum oleosum

Retinol tổng hợp đậm đặc dạng dầu được điều chế từ ester tổng hợp của retinol và được pha loãng hoặc không pha loãng bằng dầu thực vật thích hợp. Chế phẩm có thể chứa chất ổn định thích hợp như chất chống oxy hóa.
Hàm lượng vitamin A trong chế phẩm phải từ 95,0 % đến 110,0 % so với hàm lượng ghi trên nhãn (không được ít hơn 500 000 IU/g).

Tính chất
Chất lỏng dạng dầu, màu vàng hay vàng nâu. Thực tế không tan trong nước, tan hay tan một phần trong ethanol khan, trộn lẫn được với dung môi hữu cơ. Dung dịch có hàm lượng cao có thể kết tinh một phần.

Định tính
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* F_{254}.
Dung môi khai triển: *Ether - cyclohexan* (20 : 80).
Dung dịch thử: Chuẩn bị dung dịch chế phẩm có nồng độ khoảng 3,3 IU vitamin A trong 1 µl *cyclohexan (TT)* có chứa 0,1 % *butylhydroxytoluen (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị dung dịch các chất chuẩn ester của retinol 0,1 % (tương đương khoảng 3,3 IU mỗi ester trong 1 µl) trong *cyclohexan (TT)* có chứa 0,1 % *butylhydroxytoluen (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 3 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai ngay trong bình sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Để khô bản mỏng trong không

khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu có các vết riêng biệt tương ứng với các ester. Thứ tự rửa giải từ dưới lên trên là: Retinol acetat, retinol propionat và retinol palmitat. Thành phần của dung dịch thử được xác định bằng cách so sánh vết chính hoặc các vết trên sắc ký đồ của dung dịch thử với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Chỉ số acid
Không được quá 2,0 (Phụ lục 7.2).
Dùng 2,0 g chế phẩm.

Chỉ số peroxyd
Không được quá 10,0 (Phụ lục 7.6, phương pháp A).

Định lượng
Trong quá trình định lượng, nếu xảy ra sự kết tinh một phần thì có thể hòa tan lại chế phẩm bằng cách đun nóng ở 65 °C nhưng tránh đun nóng kéo dài.
Tiến hành theo phương pháp 1 hoặc 4 (Phụ lục 10.10).

Bảo quản
Trong bao bì kín, đổ đầy, tránh ánh sáng.
Khi đã mở nên sử dụng chế phẩm càng nhanh càng tốt. Nếu chế phẩm chưa sử dụng hết ngay nên bảo quản bằng khí trơ.

Nhãn
Nhãn phải ghi:
Số đơn vị quốc tế (IU) trong 1 g.
Tên của ester hay các ester.
Tên của bất kỳ các chất ổn định đã được thêm vào.
Phương pháp tạo lại dung dịch trong trường hợp chế phẩm bị kết tinh.

Loại thuốc
Vitamin A.

Chế phẩm
Nang mềm.

NANG MỀM VITAMIN A
Molles capsulae Vitamini A

Là nang mềm chứa dung dịch vitamin A trong dầu tinh chế thích hợp.
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 vitamin A, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Nang mềm chứa dầu trong suốt, màu đồng nhất.

Định tính
A. Trong phần Định lượng:
Nếu tiến hành bằng phương pháp đo quang thì phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải có cực đại đáp ứng yêu cầu của phép định lượng.
Nếu tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao thì sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải cho một pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.
B. Pha loãng một lượng dầu trong nang với *cloroform (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 10 IU/ml đến 20 IU/ml. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm 2 ml *dung dịch antimony triclorid (TT)*, xuất hiện màu xanh không bền.

Định lượng
Tiến hành như mô tả trong Phụ lục 10.10. Định lượng vitamin A.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Vitamin.

Hàm lượng thường dùng
2000 IU; 5000 IU.

NANG MỀM VITAMIN A VÀ D
Molles capsulae Vitamini A et D

Là nang mềm chứa vitamin A và vitamin D_3.
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 vitamin A và vitamin D_3, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Nang mềm, bên trong chứa dầu trong suốt, màu đồng nhất.

Định tính
A. Trong phần Định lượng vitamin A (Phụ lục 10.10):
Nếu tiến hành bằng phương pháp đo quang thì phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải có cực đại đáp ứng yêu cầu của phép định lượng.
Nếu tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao, thì sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có một pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic vitamin A trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.
B. Pha loãng một lượng dầu chứa trong nang với *cloroform (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ vitamin A khoảng 10 IU/ml đến 20 IU/ml. Lấy 1 ml dung dịch, thêm 2 ml *dung dịch stibi triclorid (TT)*, xuất hiện màu xanh không bền.
C. Trong phần Định lượng vitamin D_3, sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải cho một pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

Định lượng

Định lượng vitamin A (Phụ lục 10.10)

Tiến hành như mô tả trong Phụ lục 10.10. Định lượng vitamin A.

Định lượng vitamin D_3

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

Pha động: *Methanol - ethyl acetat - nước* (90 : 7 : 3).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch vitamin D_3 (colecalciferol) chuẩn trong *ethanol (TT)*, có nồng độ chính xác khoảng 20 IU/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của thuốc trong nang, trộn đều. Cân chính xác một lượng dầu chứa trong nang tương ứng với 500 IU vitamin D_3 vào bình định mức 25 ml. Thêm khoảng 20 ml *ethanol (TT)*, lắc kỹ để hòa tan (nếu cần, trước khi thêm ethanol có thể cho thêm 1 ml *ethyl acetat (TT)* để hòa tan hết dầu). Thêm *ethanol (TT)* đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 µl.

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng vitamin D_3 trong nang dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic vitamin D_3 thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ vitamin D_3 của dung dịch chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

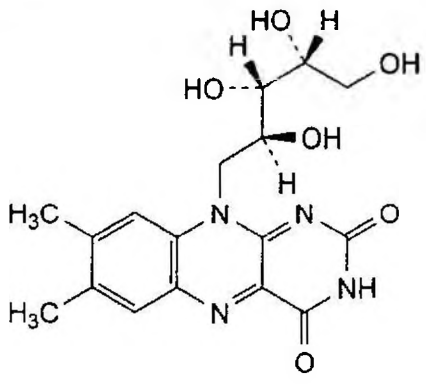
Vitamin.

Hàm lượng thường dùng

Vitamin A 5000 IU và vitamin D 400 IU.

RIBOFLAVIN

Riboflavinum



$C_{17}H_{20}N_4O_6$ P.t.l: 376,4

Riboflavin là 7,8-dimethyl-10-[(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4,5-tetra hydroxypentyl]benzo[*g*]pteridin-2,4(3*H*,10*H*)-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{17}H_{20}N_4O_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tiêu chuẩn này áp dụng cho riboflavin được sản xuất bằng phương pháp lên men.

Tính chất

Bột tinh thể màu vàng đến vàng cam, đa hình. Rất khó tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Dung dịch chế phẩm bị hỏng khi tiếp xúc với ánh sáng đặc biệt khi có mặt kiềm.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel* (dày 2 µm - 10 µm).

Dung môi khai triển: *Nước.*

Dung dịch thử: Phân tán 25 mg chế phẩm trong 10 ml *nước*, lắc 5 min và lọc hỗn dịch để loại bỏ các thành phần không tan.

Dung dịch đối chiếu: Phân tán 25 mg riboflavin chuẩn trong 10 ml *nước*, lắc 5 min và lọc hỗn dịch để loại bỏ các thành phần không tan.

Cách tiến hành:

Sau mỗi lần chấm, làm khô bằng không khí mát rồi chấm tiếp. Vết 1: Chấm 2 µl *methylen clorid (TT)* rồi chấm tiếp 2 µl dung dịch thử. Vết 2: Chấm 2 µl *methylen clorid (TT)* rồi chấm tiếp 2 µl dung dịch đối chiếu. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 6 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

C. Hòa tan 1 mg chế phẩm trong 100 ml *nước*. Dung dịch có màu vàng xanh nhạt khi có ánh sáng truyền qua và có huỳnh quang xanh vàng đậm khi có ánh sáng phản chiếu. Huỳnh quang mất đi khi thêm acid vô cơ hay kiềm.

Góc quay cực riêng

Từ -115° đến -135°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chế phẩm 0,5 % trong *dung dịch natri hydroxyd 0,05 M không có carbonat* và đo trong vòng 30 min sau khi pha.

Độ hấp thụ ánh sáng

Pha loãng 25 ml dung dịch cuối cùng trong phần Định lượng với 25 ml *nước* .

Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được có cực đại hấp thụ ở bước sóng 223 nm, 267 nm, 373 nm và 444 nm. Tỷ lệ giữa độ hấp thụ ở bước sóng 373 nm và 267 nm phải từ 0,31 đến 0,33 và tỷ lệ giữa độ hấp thụ ở bước sóng 444 nm và 267 nm phải từ 0,36 đến 0,39.

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: *Acid phosphoric - nước* (1 : 1000).

Pha động B: *Acetonitril (TT)*.

Dung dịch A: Dung dịch *natri acetat (TT)* 1,36 %.

Dung dịch thử: Siêu âm hòa tan 0,120 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 100 ml bằng dung dịch A.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Siêu âm hòa tan riboflavin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất C và D) có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml hỗn hợp pha động B - pha động A (1 : 9).

Dung dịch đối chiếu (3): Để tạo thành tạp chất A và B, hòa tan 10 mg chế phẩm trong 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M (TT)*. Để dưới ánh sáng ban ngày 1,5 h. Thêm 0,5 ml *acid acetic (TT)* và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 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 267 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 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	90	10
5 - 20	90 → 80	10 → 20
20 - 25	80	20
25 - 35	80 → 50	20 → 50
35 - 45	50	50

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo riboflavin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất C và D.

Thời gian lưu tương đối so với riboflavin (thời gian lưu khoảng 16 min): Tạp chất C khoảng 0,2; tạp chất D khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 1,4; tạp chất B khoảng 1,9.

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 A và pic của tạp chất B ít nhất là 5. Sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải giống với sắc ký đồ được cung cấp kèm theo riboflavin chuẩn dùng để định tính pic.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với 0,7; tạp chất B với 1,4; tạp chất C với 2,3; tạp chất D với 1,4.

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,025 %).

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

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 (1) (0,10 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua những pic (trừ pic tạp chất A) có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 7,8,10-trimethylbenzo[*g*]pteridin-2,4(3*H*,10*H*)-dion (lumiflavin).

Tạp chất B: 7,8-dimethylbenzo[*g*]pteridin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Tạp chất C: 6,7-dimethyl-8-[(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4,5-tetrahydroxypentyl] pteridin-2,4(3*H*,8*H*)- dion.

Tạp chất D: 8-(hydroxymethyl)-7-methyl-10-[(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4,5-tetrahydroxypentyl]benzo[*g*]pteridin-2,4(3*H*,10*H*)-dion.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng lượng chế phẩm sau khi thử chỉ tiêu Mất khối lượng do làm khô.

Định lượng

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Chuyển 65,0 mg chế phẩm vào bình định mức 500 ml màu nâu, thấm ướt chế phẩm hoàn toàn bằng 5 ml *nước*, thêm 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, lắc để hòa tan. Ngay sau khi chế phẩm tan hoàn toàn, thêm 100 ml *nước* và 2,5 ml *acid acetic băng (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 500,0 ml. Hút 20,0 ml dung dịch thu được, thêm 3,5 ml dung dịch *natri acetat (TT)* 1,4 % và thêm *nước* vừa đủ 200,0 ml. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 444 nm.

Tính hàm lượng riboflavin, $C_{17}H_{20}N_4O_6$, theo A (1 %, 1 cm), lấy 328 là giá trị A (1 %, 1 cm) của riboflavin ở bước sóng 444 nm.

Bảo quản

Trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin nhóm B.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN RIBOFLAVIN

Tabellae Riboflavini

Viên nén vitamin B_2

Là viên nén chứa riboflavin.

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 riboflavin, $C_{17}H_{20}N_4O_6$, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1 mg riboflavin, thêm 100 ml *nước*, lắc kỹ, lọc. Dịch lọc có màu lục vàng nhạt và có huỳnh quang lục vàng đậm. Huỳnh quang mất đi khi thêm dung dịch kiềm hay acid vô cơ.

Định lượng

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

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 10 mg riboflavin, thêm hỗn hợp gồm 5 ml *acid acetic băng (TT)* và 100 ml *nước*, đun cách thủy 1 h, lắc liên tục. Thêm 50 ml *nước*, để nguội, thêm 30 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và lắc liên tục, pha loãng với *nước* thành 1000,0 ml, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc ở bước sóng cực đại khoảng 444 nm, trong cốc đo dày 1 cm. Tính hàm lượng riboflavin, $C_{17}H_{20}N_4O_6$, trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 328 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 444 nm.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

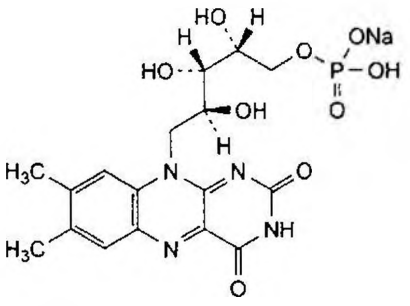
Vitamin nhóm B.

Hàm lượng thường dùng

2 mg.

RIBOFLAVIN NATRI PHOSPHAT

Riboflavini natrii phosphas



$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P$ P.t.l: 478,3

Riboflavin natri phosphat là một hỗn hợp chứa thành phần chủ yếu là riboflavin 5'-(natri hydrophosphat) và các riboflavin natri monophosphat khác, phải chứa từ 73,0 % đến 79,0 % riboflavin ($C_{17}H_{20}N_4O_6$; P.t.l: 376,4), tính theo chế phẩm đã làm khô. Chế phẩm chứa nước.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng hay vàng cam, hút ẩm.

Tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (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 bằng *dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT)*. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở dải bước sóng từ 230 nm đến 350 nm, dung dịch có cực đại hấp thụ ở bước sóng 266 nm với giá trị A (1 %, 1 cm) từ 580 đến 640.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu và diện tích tương tự với thời gian lưu và diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

C. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và pha loãng thành 100 ml bằng cùng dung môi. Để 1 ml dung dịch thu được dưới ánh sáng từ ngoại ở bước sóng 254 nm trong 5 min, thêm một lượng *acid acetic (TT)* vừa đủ để acid hóa dung dịch, dùng chỉ thị là *giấy quỳ xanh (TT)* và lắc với 2 ml *methylen clorid (TT)*. Lớp dưới phải có huỳnh quang vàng.

D. Cho 10 ml *acid nitric (TT)* vào 0,5 g chế phẩm, bốc hơi trên cách thủy đến khô. Nung cắn đến trắng, hòa tan cắn trong 5 ml *nước* và lọc. Dịch lọc cho phản ứng (A) của natri và phản ứng (B) của phosphat (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 5,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng

Từ +38,0° đến +43,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 18,2 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml bằng *nước* để đo.

Tạp chất E

Cho 10 ml *methylen clorid (TT)* vào 35 mg chế phẩm và lắc trong 5 min, lọc. Dịch lọc không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Ghi chú

Tạp chất E: 7,8,10-trimethylbenzo[g]pteridin-2,4(3*H*,10*H*)-dion (lumiflavin).

Tạp chất liên quan

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

Pha động: Methanol - dung dịch kali dihydrophosphat 0,735 % (15 : 85).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 50 ml *nước* và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 8,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 60 mg riboflavin chuẩn (tạp chất D) trong 1 ml *acid hydrocloric (TT)* và pha loãng thành 250,0 ml bằng *nước*. Pha loãng 4,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 0,100 g riboflavin natri phosphat chuẩn trong 50 ml *nước* và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 8,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 266 nm.
Tốc độ dòng: 2 ml/min.
Thể tích tiêm: 100 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký đến khi pic riboflavin được rửa giải hoàn toàn.
Thời gian lưu tương đối so với riboflavin 5'-monophosphat (thời gian lưu khoảng 20 min): Tạp chất A khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,3; tạp chất C khoảng 0,5; riboflavin 3'-monophosphat khoảng 0,7; riboflavin 4'-monophosphat khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 2.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của riboflavin 4'-monophosphat và pic của riboflavin 5'-monophosphat ít nhất là 1,5.
Tính hàm lượng phần trăm của riboflavin tự do (tạp chất D) và của riboflavin trong các dạng riboflavin diphosphat (tạp chất A, B và C) từ diện tích của các pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử và lượng riboflavin tự do trong dung dịch đối chiếu (1).
Giới hạn:
Tạp chất D: Không được quá 6,0 % (tính theo chế phẩm đã làm khô).
Tổng tạp chất A, B và C: Không được quá 6,0 % (tính theo chế phẩm đã làm khô).
Ghi chú:
Tạp chất A: Riboflavin 3',4'-diphosphat.
Tạp chất B: Riboflavin 3',5'-diphosphat.
Tạp chất C: Riboflavin 4',5'-diphosphat.
Tạp chất D: Riboflavin.

Phosphat vô cơ
Không được quá 1,5 %.
Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Lấy 5 ml dung dịch A, thêm 10 ml *nước*, 5 ml *dung dịch đệm đồng sulfat pH 4,0 (TT)*, 2 ml *dung dịch amoni molybdat 3 %*, 1 ml dung dịch mới pha chứa 2 % *4-methylaminophenol sulfat (TT)* và 5 % *natri metabisulfit (TT)*, 1 ml *dung dịch acid percloric 3 %* (tt/tt) và thêm *nước* vừa đủ 25,0 ml.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong vòng 15 min ở bước sóng 800 nm, chuẩn bị mẫu trắng tương tự như trên nhưng không có chế phẩm.
Độ hấp thụ đo được không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị tương tự dung dịch thử dùng 15 ml *dung dịch phosphat mẫu 5 phần triệu PO_4 (TT)* thay cho 5 ml dung dịch A và 10 ml *nước*.

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Cân 2,0 g chế phẩm vào chén nung, thêm từng giọt một 2 ml *acid nitric (TT)* và 0,25 ml *acid sulfuric (TT)*. Đun nóng cẩn thận đến khi khói trắng bay ra, nung. Chiết cắn đã để nguội hai lần, mỗi lần với 2 ml *acid hydrocloric (TT)*. Bốc hơi dịch chiết tới khô. Hòa tan cắn thu được trong 2 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)* và pha loãng thành 20 ml bằng *nước*. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng 10 ml *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

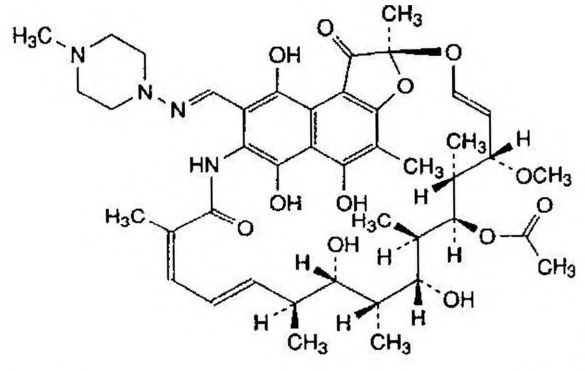
Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 8,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; áp suất không quá 0,7 kPa; 5 h).

Định lượng
Tiến hành định lượng tránh ánh sáng.
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 150 ml *nước*, thêm 2 ml *acid acetic băng (TT)* và thêm *nước* thành 1000,0 ml. Lấy 10,0 ml dung dịch thu được, thêm 3,5 ml dung dịch *natri acetat (TT)* 1,4 % và thêm *nước* thành 50,0 ml. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được (Phụ lục 4.1) ở bước sóng cực đại 444 nm.
Tính hàm lượng riboflavin, $C_{17}H_{20}N_4O_6$, theo A (1 %, 1 cm), lấy 328 là giá trị A (1 %, 1 cm) của riboflavin ở bước sóng 444 nm.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Chế phẩm
Thuốc tiêm vitamin B hỗn hợp.

RIFAMPICIN
Rifampicinum



$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ P.t.l: 823

Rifampicin là (2*S*,12*Z*,14*E*,16*S*,17*S*,18*R*,19*R*,20*R*,21*S*,22*R*,23*S*,24*E*)-5,6,9,17,19-pentahydroxy-23-methoxy-2,4,12,16,18,20,22-heptamethyl-8-[[(4-methylpiperazin-1-yl)imino]methyl]-1,11-dioxo-1,2 hydro-2,7-(epoxypentadeca[1,11,13]trienimino) naphto[2,1-*b*]furan-21-yl acetat, là kháng sinh bán tổng hợp từ rifamycin SV, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu nâu đỏ hoặc đỏ nâu. Khó tan trong nước, khó tan trong aceton và ethanol 96 %, tan trong methanol.

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 rifampicin chuẩn. Chuẩn bị mẫu thử thành bột nhão trong *parafin lỏng (TT)*.

B. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 50 ml *methanol (TT)*, pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 50 ml với *dung dịch đệm phosphat pH 7,4 (TT)*. Phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 220 nm đến 500 nm có 4 cực đại hấp thụ tại bước sóng 237 nm, 254 nm, 334 nm và 475 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ tại bước sóng 334 nm và độ hấp thụ tại 475 nm bằng khoảng 1,75.

C. Lắc 25 mg chế phẩm với 25 ml *nước* trong 5 min, lọc. Lấy 5 ml dịch lọc, thêm 1 ml dung dịch *amoni persulfat (TT) 10 %* trong *dung dịch đệm phosphat pH 7,4 (TT)* và lắc trong vài phút. Màu của dung dịch chuyển từ vàng cam sang đỏ tím và không xuất hiện tủa.

pH

pH của hỗn dịch chế phẩm 1,0 % trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* phải từ 4,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp gồm 35 thể tích *acetonitril (TT)*, 65 thể tích dung dịch có chứa 0,1 % (tt/tt) *acid phosphoric (TT)*, 0,19 % *natri perclorat (TT)*. 0,59 % *acid citric (TT)* và 2,09 % *kali dihydrophosphat (TT)*.

Dung môi pha mẫu: Hỗn hợp *dung dịch acid citric 1 M* - dung *dịch kali dihydrophosphat 1 M - dung dịch dikali hydrophosphat 1 M - acetonitril - nước* (10 : 23 : 77 : 250 : 640).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20,0 mg rifampicin quinon chuẩn trong *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Hút 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 1,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100,0 ml với dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch đối chiếu, điều chỉnh thang đo sao cho chiều cao của 2 pic ít nhất phải bằng một nửa toàn thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa hai pic ít nhất là 4,0 (điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động nếu cần).

Tiêm dung dịch thử và tiến hành sắc ký với thời gian rửa giải ít nhất gấp hai lần thời gian lưu của rifampicin.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ dung dịch thử:

Diện tích pic tương ứng với rifampicin quinon không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic của rifampicin quinon trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1,5 %).

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn diện tích pic của rifampicin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %) và tổng diện tích các pic này không được lớn hơn 3,5 lần diện tích pic của rifampicin trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3,5 %).

Bỏ qua các pic của dung môi và các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic của rifampicin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm 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 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 80 °C; áp suất không quá 670 Pa; 4 h).

Tro sulfat

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

Dùng 2,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *methanol (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 *dung dịch đệm phosphat pH 7,4 (TT)*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) tại cực đại hấp thụ 475 nm, dùng *dung dịch đệm phosphat pH 7,4 (TT)* làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 187 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở 475 nm.

Bảo quản

Trong bao bì kín và trong khí nitơ, tránh ánh sáng, nhiệt độ không được quá 25 °C.

Loại thuốc

Thuốc chống lao.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

NANG RIFAMPICIN
Capsulae Rifampicini

Là nang cứng chứa rifampicin.
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 rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,15 g rifampicin với 5 ml *cloroform (TT)*. Lọc, bốc hơi dịch lọc đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của rifampicin.
B. Phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở phần Định lượng trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 500 nm phải có 4 cực đại hấp thụ ở các bước sóng 237 nm, 254 nm, 334 nm và 475 nm.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (35 : 65).
Dung dịch đệm: Dung dịch chứa 0,1 % (tt/tt) *acid phosphoric (TT)*, 0,19 % *natri perclorat (TT)*, 0,59 % *acid citric (TT)* và 2,09 % *kali dihydrophosphat (TT)*.
Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng.
Hỗn hợp dung môi: Dung dịch acid citric 21,01 % - dung dịch kali dihydrophosphat 13,61 % - dung dịch dikali hydrophosphat 17,42 % - acetonitril - nước (10 : 23 : 77 : 250 : 640).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 200 mg rifampicin với 100 ml *acetonitril (TT)*, ly tâm. Pha loãng 5 ml dịch trong ở trên thành 50 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch có chứa 0,02 % rifampicin trong *acetonitril (TT)*. Hút chính xác 1 ml dung dịch này và pha loãng thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa 0,01 % rifampicin chuẩn và 0,01 % rifampicin quinon chuẩn trong *acetonitril (TT)*. Pha loãng 5 ml dung dịch này thành 50 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 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. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic chính rifampicin và rifampicin quinon trên sắc ký đồ thu được tối thiểu là 4,0; hệ số đối xứng của rifampicin không lớn hơn 2,0; số đĩa lý thuyết không dưới hơn 2000. Điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động nếu cần.
Thời gian lưu tương đối theo thứ tự lần lượt là 1,0; 0,55; 1,25 và 3,56 cho các pic rifampicin, rifampicin quinon, rifampicin N-oxid và 3-formylrifamycin SV.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.
Giới hạn: Để tính hàm lượng các tạp chất, chia diện tích các pic tương ứng với các hệ số đáp ứng sau: rifampicin quinon là 1,19; rifampicin N-oxid là 1,03 và 3-formylrifamycin SV là 1,25.
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, pic tương ứng rifampicin quinon không được có diện tích lớn hơn 4 lần diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4,0 %); diện tích của pic tương ứng với rifampicin N-oxyd không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %); diện tích của pic tương ứng 3-formylrifamycin SV không được lớn hơn diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %). Diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn diện tích pic thu được trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, Lấy một phần dịch hòa tan lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng nếu cần với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở cực đại 336 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, được hòa tan từ nang theo A (1 %, 1 cm). Lấy 263 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 336 nm.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng rifampicin 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. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 0,1 g rifampicin, chuyển vào bình định mức 100 ml và lắc kỹ với 80 ml *methanol (TT)*. Thêm *methanol (TT)* đến định mức, lắc đều và lọc. Lấy chính xác 2 ml dịch lọc pha loãng thành 100,0 ml bằng *đệm phosphat chuẩn pH 7,4 (TT)*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 475 nm, dùng *đệm phosphat chuẩn pH 7,4 (TT)* làm mẫu trắng. Tính lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, trong nang theo A (1 %, 1 cm). Lấy 187 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 475 nm.

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

Loại thuốc
Thuốc chống lao.

Hàm lượng thường dùng
150 mg; 300 mg.

VIÊN NÉN RIFAMPICIN
Tabellae Rifampicini

Là viên nén bao phim chứa rifampicin.
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 rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc một lượng bột viên đã loại bỏ vỏ bao và nghiền mịn tương ứng 0,15 g rifampicinvới 5 ml *cloroform (TT)*. Lọc, bốc hơi dịch lọc đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ đối chiếu của rifampicin.
B. Phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở phần Định lượng trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 500 nm phải có 4 cực đại hấp thụ ở 237 nm, 254 nm, 334 nm và 475 nm.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (35 : 65).
Dung dịch đệm: Dung dịch chứa 0,1 % (tt/tt) *acid phosphoric (TT)*, 0,19 % *natri perclorat (TT)*, 0,59 % *acid citric (TT)* và 2,09 % *kali dihydrophosphat (TT)*.
Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng.
Hỗn hợp dung môi: Dung dịch acid citric 21,01 % - dung dịch kali dihydrophosphat 13,61 % - dung dịch dikali hydrophosphat 17,42 % - acetonitril - nước (10 : 23 : 77 : 250 : 640).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên đã loại bỏ vỏ bao tương ứng với 200 mg rifampicin với 100 ml *acetonitril (TT)*, ly tâm. Pha loãng 5 ml dịch trong ở trên thành 50 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch có chứa 0,02 % rifampicin trong *acetonitril (TT)*. Hút chính xác 1 ml dung dịch này và pha loãng thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa 0,01 % rifampicin chuẩn và 0,01 % rifampicin quinon chuẩn trong *acetonitril (TT)*. Pha loãng 5 ml dung dịch này thành 50 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 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. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic chính rifampicin và rifampicin quinon trên sắc ký đồ thu được tối thiểu là 4,0; hệ số đối xứng của rifampicin không lớn hơn 2,0; số đĩa lý thuyết không dưới hơn 2000. Điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động nếu cần.
Thời gian lưu tương đối theo thứ tự lần lượt là 1,0; 0,55; 1,25 và 3,56 cho các pic rifampicin, rifampicin quinon, rifampicin N-oxid và 3-formylrifamycin SV.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.
Giới hạn: Để tính hàm lượng các tạp chất, chia diện tích các pic tương ứng với các hệ số đáp ứng sau: rifampicin quinon là 1,19; rifampicin N-oxid là 1,03 và 3-formylrifamycin SV là 1,25.
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, pic tương ứng rifampicin quinon không được có diện tích lớn hơn 4 lần diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4,0 %); diện tích của pic tương ứng với rifampicin N-oxyd không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %); diện tích của pic tương ứng 3-formylrifamycin SV không được lớn hơn diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %). Diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn diện tích pic thu được trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc và bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với dung dịch đệm phosphat [được chuẩn bị bằng cách hòa tan 3,02 g *kali dihydrophosphat (TT)* và *6,2 g dikali hydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *acid phosphoric (TT)*] để thu được dung dịch có nồng độ 20 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 475 nm, dùng dung dịch đệm phosphat làm mẫu trắng. Tính lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, được hòa tan từ viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 187 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 475 nm.
Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng rifampicin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng
Loại bỏ vỏ bao của 20 viên. Cân xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g rifampicin, chuyển vào bình định mức 100 ml và lắc kỹ với 80 ml *methanol (TT)*. Thêm *methanol (TT)* đến định mức, lắc đều và lọc. Lấy chính xác 2 ml dịch lọc pha loãng thành 100,0 ml bằng

đệm phosphat chuẩn pH 7,4 (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 475 nm, dùng *đệm phosphat chuẩn pH 7,4 (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 187 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 475 nm.

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

Loại thuốc
Thuốc chống lao.

Hàm lượng thường dùng
150 mg, 300 mg.

NANG RIFAMPICIN VÀ ISONIAZID
Capsulae Rifampicini et Isoniazidi

Là nang cứng chứa rifampicin và isoniazid.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, từ 90,0 % đến 130,0 %, so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, 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* GF_{254}.
Dung môi khai triển: Aceton - acid acetic băng (100 : 1).
Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột thuốc trong nang đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 120 mg rifampicin với 20 ml *methanol (TT)* và lọc. Pha loãng dịch lọc với đồng thể tích *aceton (TT)* và trộn đều.
Dung dịch đối chiếu (1): Chuẩn bị dung dịch rifampicin chuẩn có nồng độ 6 mg/ml trong *methanol (TT)*. Pha loãng dung dịch trên với đồng thể tích *aceton (TT)* và trộn đều.
Dung dịch đối chiếu (2): Chuẩn bị dung dịch isoniazid chuẩn có nồng độ 3 mg/ml trong *methanol (TT)*. Pha loãng dung dịch trên với đồng thể tích *aceton (TT)* và trộn đều.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 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.
Hai 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) và (2) về vị trí, màu sắc và kích thước.
B. Trong phần Định lượng, hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 15,3 g *dikali hydrophosphat (TT)* và 80,0 g *kali dihydrophosphat (TT)* vào bình định mức 1 L, hòa tan và pha loãng bằng *nước cất* vừa đủ đến định mức.
Dung dịch chuẩn gốc isoniazid: Cân chính xác khoảng 66 mg isoniazid chuẩn vào bình định mức 100 ml. Hòa tan và pha loãng bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đến định mức, trộn đều.
Dung dịch chuẩn gốc hỗn hợp: Cân chính xác khoảng 66 mg rifampicin chuẩn vào bình định mức 200 ml, hòa tan trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và trộn đều. Thêm chính xác 50,0 ml dung dịch chuẩn gốc isoniazid và thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đến định mức, trộn đều. (*Dung dịch chuẩn gốc hỗn hợp được chuẩn bị ngay trước khi thử và được đặt trong bồn cách thủy của máy thử độ hòa tan cùng thời điểm bắt đầu và được lấy ra khi kết thúc phép thử độ hòa tan, cùng lúc với việc hút mẫu thử*).
Định lượng rifampicin hòa tan
Dung dịch chuẩn: Hút chính xác 5,0 ml dung dịch chuẩn gốc hỗn hợp và 10,0 ml dung dịch đệm phosphat vào bình định mức 50 ml, thêm *nước cất* đến định mức, trộn đều (*Dung dịch này được sử dụng ngay hoặc trong vòng không quá 3 h*).
Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc và bỏ dịch lọc đầu, để dịch lọc cân bằng về nhiệt độ phòng trong khoảng 10 min. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc và 10,0 ml dung dịch đệm phosphat vào bình định mức 50 ml, thêm *nước cất* đến định mức, trộn đều (*Dung dịch này được sử dụng ngay hoặc trong vòng không quá 3 h*).
Cách tiến hành: Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 475 nm, với mẫu trắng được chuẩn bị như sau: Hút chính xác 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và 10,0 ml dung dịch đệm phosphat vào bình định mức 50 ml, thêm *nước cất* đến định mức, trộn đều.
Tính hàm lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, hòa tan so với lượng ghi trên nhãn dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử và hàm lượng $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ của rifampicin chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng rifampicin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.
Định lượng isoniazid hòa tan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Nước - dung dịch đệm phosphat - methanol* (850 : 100 : 50).
Dung dịch chuẩn: Sử dụng dung dịch chuẩn trong mục định lượng rifampicin hòa tan.
Dung dịch thử: Sử dụng dung dịch thử trong mục định lượng rifampicin hòa tan.

Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (30 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Tiến hành: Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, hòa tan căn cứ vào diện tích pic thu được từ 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, $C_6H_7N_3O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).
Cân chính xác khoảng 100 mg bột thuốc vào bình sấy nắp đậy có mao quản và sấy trong chân không ở 60 °C trong 3 h.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Hòa tan 1,4 g *dinatri hydrophosphat (TT)* trong 1 L *nước cất* và điều chỉnh tới pH 6,8 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung môi A: *Acetonitril - dung dịch đệm* (4 : 96).
Dung môi B: *Acetonitril - dung dịch đệm* (55 : 45).
Pha động: Hỗn hợp của dung môi A và dung môi B theo phần điều kiện sắc ký.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác của rifampicin chuẩn và isoniazid chuẩn trong hỗn hợp của *dung dịch đệm - methanol* (96 : 4) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,16 mg/ml rifampicin và 0,08 mg/ml isoniazid (Dung dịch này được sử dụng trong vòng 10 min).
Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc, tương ứng với khoảng 16 mg rifampicin và 8 mg isoniazid vào bình định mức 100 ml, thêm 90 ml dung dịch đệm và lắc siêu âm 10 min. Để dung dịch cân bằng về nhiệt độ và pha loãng bằng dung dịch đệm vừa đủ đến vạch và trộn đều, lọc (Dung dịch này được sử dụng trong vòng 2 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 238 nm.
Chương trình gradient dung môi:

Thời gian (min)	Dung môi A (%)	Dung môi B (%)	Ghi chú
0	100	0	Cân bằng cột
0 - 5	100	0	Đẳng dòng
5 - 6	100 → 0	0 → 100	Gradient
6 - 15	0	100	Đẳng dòng

Tốc độ dòng: 1,5 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 và ghi lại sắc đồ: thời gian lưu tương đối khoảng 2,6 đối với rifampicin và 1,0 đối với isoniazid. Phép thử chỉ có giá trị khi số đĩa lý thuyết, tính cho pic rifampicin, không dưới 50 000 và tính cho pic isoniazid, không dưới 6000; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của các 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 rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, và isoniazid, $C_6H_7N_3O$, có trong một đơn vị chế phẩm căn cứ vào diện tích pic thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng các chất chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống lao.

Hàm lượng thường dùng
Rifampicin 300 mg và isoniazid 150 mg.

VIÊN NÉN RIFAMPICIN, ISONIAZID VÀ PYRAZINAMID

Tabellae Rifampicini, Isoniazidi et Pyrazinamidi

Là viên nén bao phim chứa rifampicin, isoniazid và pyrazinamid. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu chung trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây.

Hàm lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, từ 90,0 % đến 100,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng pyrazinamid, $C_5H_5N_3O$, 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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Aceton - acid acetic băng* (100 : 1).
Dung dịch đối chiếu rifampicin: Pha dung dịch của rifampicin chuẩn trong *methanol (TT)* có nồng độ khoảng 2,5*R* mg/ml (*R* là tỉ lệ lượng ghi trên nhãn của rifampicin và isoniazid trong viên). Pha loãng dung dịch thu được với đồng thể tích *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu isoniazid: Pha dung dịch của isoniazid chuẩn trong *methanol (TT)* có nồng độ khoảng 2,5 mg/ml. Pha loãng dung dịch thu được với đồng thể tích *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu pyrazinamid: Pha dung dịch của pyrazinamid chuẩn trong *methanol (TT)* có nồng độ

khoảng 2,5*P* mg/ml (*P* là tỉ lệ lượng ghi trên nhãn của pyrazinamid và isoniazid trong viên). Pha loãng dung dịch thu được với đồng thể tích *aceton (TT)*.
Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên (đã bỏ lớp bao phim và nghiền thành bột mịn) tương đương với 50 mg isoniazid, thêm 20 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ trong 5 min để hòa tan. Lọc. Pha loãng dịch lọc với đồng thể tích *aceton (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng rẽ lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch *đối chiếu* và dung dịch thử. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. 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, dung dịch thử cho 3 vết chính có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với các vết chính thu được từ các dung dịch *đối chiếu* rifampicin, isoniazid và pyrazinamid.
B. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử cho 3 pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic rifampicin, isoniazid và pyrazinamid thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Mất khối lượng do làm khô
Không quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).
Dùng 1,000 g bột viên, 60 °C, trong chân không, 3 h.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dịch dạ dày giả (TT)* không có pepsin.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 30 min.
Định lượng rifampicin hòa tan
Dung dịch chuẩn gốc: Cân chính xác lượng rifampicin chuẩn, isoniazid chuẩn và pyrazinamid chuẩn tương đương với lượng ghi trên nhãn của mỗi hoạt chất trong 1/4 viên vào bình định mức 250 ml. Thêm khoảng 200 ml môi trường hòa tan, lắc siêu âm để hòa tan, pha loãng vừa đủ đến vạch với môi trường hòa tan. Đặt bình dung dịch này vào bồn thử độ hòa tan cùng thời điểm khi cho viên thử vào cốc hòa tan và lấy bình ra cùng thời điểm hút mẫu thử.
Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ rifampicin khoảng 0,03 mg/ml.
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, hút dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ rifampicin khoảng 0,03 mg/ml.
Cách tiến hành: Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 475 nm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng, sử dụng cốc đo dày 1 cm. Từ độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng chuẩn, tính lượng rifampicin trong viên hòa tan, so với lượng ghi trên nhãn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng rifampicin, $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng isoniazid và pyrazinamid hòa tan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Nước - dung dịch kali dihydrophosphat 1 M - acetonitril (860 : 100 : 40)
Dung dịch chuẩn: Hút 3,0 ml dung dịch chuẩn gốc ở mục Định lượng rifampicin hòa tan vào bình định mức 20 ml, thêm 3 ml *dung dịch dikali hydrophosphat 1 M* và thêm pha động vừa đủ đến định mức, lắc đều.
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, hút dịch hòa tan, lọc. Hút 3,0 ml dịch lọc vào bình định mức 20 ml, thêm 3 ml *dung dịch dikali hydrophosphat 1 M* và thêm pha động vừa đủ đến định mức, lắc đều, lọc.
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: 1,5 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 chuẩn, độ phân giải giữa pic isoniazid và pic pyrazinamid không nhỏ hơn 4. Hệ số đối xứng của pic isoniazid và pic pyrazinamid không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ các lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Từ diện tích các pic của dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_6H_7N_3O$ trong isoniazid chuẩn và hàm lượng $C_5H_5N_3O$ trong pyrazinamid chuẩn, tính lượng isoniazid và pyrazinamid trong viên hòa tan.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, và 75 % (Q) lượng pyrazinamid, $C_5H_5N_3O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Hòa tan 1,4 g *dinatri hydrophosphat (TT)* trong 1 L *nước*, điều chỉnh đến pH 6,8 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha động A: Dung dịch đệm - acetonitril (96 : 4).
Pha động B: Acetonitril - dung dịch đệm (55 : 45).
Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch chuẩn hỗn hợp của rifampicin chuẩn, isoniazid chuẩn và pyrazinamid chuẩn trong hỗn hợp *dung dịch đệm - methanol* (96 : 4) có nồng độ chính xác tương ứng lần lượt với khoảng 0,08*R* mg/ml, 0,08 mg/ml và 0,08*P* mg/ml (*R* là tỉ lệ lượng ghi trên nhãn của rifampicin và isoniazid trong viên. *P* là tỉ lệ lượng ghi trên nhãn của pyrazinamid và isoniazid trong viên). Dung dịch thu được sử dụng trong vòng 10 min.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, loại bỏ lớp bao phim nếu cần, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 8 mg isoniazid vào bình định mức 100 ml. Thêm 4 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm 5 min. Tiếp tục thêm khoảng 80 ml dung dịch đệm và lắc siêu âm 10 min để hòa tan. Pha loãng với

dung dịch đệm vừa đủ đến vạch, trộn đều và lọc. Dung dịch thu được sử dụng trong vòng 2 h.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ đặt ở bước sóng 238 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 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)	Điều kiện rửa giải
0	100	0	Cân bằng cột
0 - 5	100	0	Đẳng dòng
5 - 6	100 → 0	0 → 100	Gradient tuyến tính
6 - 15	0	100	Đẳng dòng

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của các pic isoniazid, pyrazinamid và rifampicin khoảng 0,7, 1,0 và 1,8. Độ phân giải giữa hai pic isoniazid và pyrazinamid không nhỏ hơn 4. Hệ số đối xứng của các pic isoniazid, pyrazinamid và rifampicin không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của các lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Từ diện tích các pic của dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ trong rifampicin chuẩn, hàm lượng $C_6H_7N_3O$ trong isoniazid chuẩn và hàm lượng $C_5H_5N_3O$ trong pyrazinamid chuẩn, tính hàm lượng rifampicin, isoniazid và pyrazinamid trong viên.

Bảo quản

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

Loại thuốc

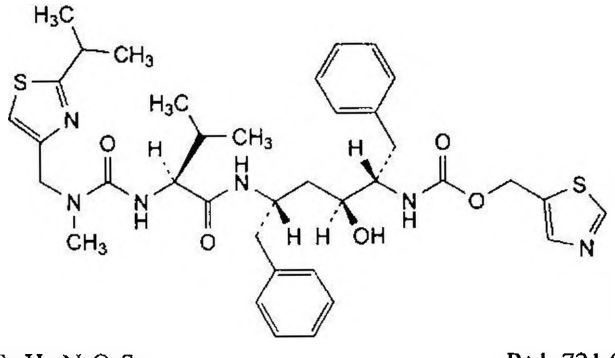
Thuốc chống lao.

Hàm lượng thường dùng

Viên nén bao phim chứa 150 mg rifampicin, 75 mg isoniazid, 400 mg pyrazinamid; hoặc 120 mg rifampicin, 50 mg isoniazid, 300 mg pyrazinamid.

RITONAVIR

Ritonavirum



$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ P.t.l: 721,0

Ritonavir là thiazol-5-ylmethyl [(1*S*,2*S*,4*S*)-1-benzyl-2-hydroxy-4-[[(2*S*)-3-methyl-2-[[methyl[[2-(1-methylethyl) thiazol-4-yl]methyl]carbamoyl]amino]butanoyl]amino]-5-phenylpentyl]carbamat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, đa hình.

Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong methanol và dicloromethan, hơi tan trong aceton và rất khó tan trong acetonitril.

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 ritonavir chuẩn.

Nếu phổ hồng ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn khác nhau thì tiến hành hòa tan riêng rẽ chế phẩm và ritonavir chuẩn trong một lượng tối thiểu *methanol (TT)*, kết tinh bằng cách thêm vừa đủ *nước* từng giọt một, lọc và để bay hơi dung môi trong khoảng 1 h rồi ghi phổ hồng ngoại mới.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch chế phẩm nồng độ 40 µg/ml trong *methanol (TT)* đo trong khoảng từ bước sóng 220 nm đến 280 nm (Phụ lục 4.1) phải cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 240 nm. Độ hấp thụ riêng tại cực đại có giá trị từ 116 đến 128.

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi khai triển: Dicloromethan - acetonitril - methanol - amoniac (67 : 20 : 10 : 3).

Dung dịch thử: Hòa tan và pha loãng chế phẩm trong *methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ 5 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan và pha loãng ritonavir chuẩn trong *methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ 5 mg/ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và làm khô bằng một dòng khí mát, sau đó kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được 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, hình dạng và kích thước.

Góc quay cực riêng

Từ +7° đến +10°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4). Dùng dung dịch chế phẩm 20,0 mg/ml trong *methanol (TT)*, đo ở 20 °C.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 4,0: Hòa tan 7,8 g *natri dihydrophosphat (TT)* và 1,88 g *natri hexansulfonat (TT)* trong 800 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *dung dịch*

acid phosphoric 10 % (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.
Pha động A: Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 4,0 - nước (35 : 28 : 37).
Pha động B: Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 4,0 - nước (70 : 28 : 2).
Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm có nồng độ 0,5 mg/ml trong pha động A.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng dung dịch thử bằng pha động A để được dung dịch có nồng độ 0,5 µg/ml.
Dung dịch đối chiếu (2): Hút 5 ml dung dịch thử, thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric 50 % (TT)*, đun trong cách thủy trong 20 min.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Nhiệt độ cột: ở 35 °C
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 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)	Ghi chú
0 - 20	70	30	Đẳng dòng
20 - 30	70 → 0	30 → 100	Thay đổi tuyến tính
30 - 40	0	100	Đẳng dòng
40 - 45	0 → 70	100 → 30	Thay đổi tuyến tính
45 - 50	70	30	Đẳng dòng - cân bằng lại

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic chính (thời gian lưu khoảng 22 min) và pic có thời gian lưu tương đối so với pic chính khoảng 0,8 không được nhỏ hơn 3,5; độ phân giải giữa pic chính và pic có thời gian lưu tương đối so với pic chính khoảng 1,5 không được nhỏ hơn 9,0. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong cả pha động A và pha động B hoặc điều chỉnh chương trình dung môi.
Tiến hành sắc ký lần lượt với mẫu trắng là pha động A, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch thử.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử:
Diện tích pic của bất kỳ tạp chất nào không được lớn hơn lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).
Không được có quá hai pic tạp chất có diện tích lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).
Không được có quá 4 pic tạp chất có diện tích lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).
Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).
Bỏ qua các pic tạp chất có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

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 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; 105 °C; 2 h).

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

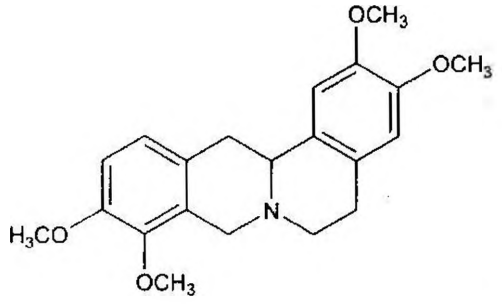
Định lượng
Cân chính xác khoảng 0,25 g chế phẩm, hòa tan trong 30 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 36,05 mg $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Ức chế enzym protease, kháng virus HIV.

Chế phẩm
Nang.

ROTUNDIN
Rotundinum
L-Tetrahydropalmatin



$C_{21}H_{25}NO_4$ P.t.l : 355,43

Rotundin là 5,8,13,13*a*-tetrahydro-2,3,9,10-tetramethoxy-6*H*-dibenzo[*a*,*g*] quinolizin, phải chứa từ 98,5 % đến 102,0 % $C_{21}H_{25}NO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Tinh thể màu trắng hay hơi vàng, không mùi, không vị. Bị chuyển thành màu vàng khi tiếp xúc với ánh sáng hoặc nhiệt. Tan trong cloroform, hơi tan trong ethanol và ether, không tan trong nước, dễ tan trong acid sulfuric loãng.
Điểm chảy từ 141 °C đến 144 °C (Phụ lục 6.7).

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 rotundin chuẩn.
B. Trong phần Định lượng: Thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử tương tự thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
C. Dung dịch S: Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *nước* và 1 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)*.
Thêm 1 giọt *dung dịch kali dicromat 5 % (TT)* vào 2 ml dung dịch S, tủa vàng xuất hiện.
Thêm 1 giọt *dung dịch natri clorid bão hòa (TT)* vào 2 ml dung dịch S, tủa trắng xuất hiện.
Thêm 1 giọt *dung dịch kali fericyanid 5 % (TT)* vào 2 ml dung dịch S, tủa vàng xuất hiện, tủa này dần dần chuyển sang màu xanh lá rồi cuối cùng là màu xanh lam khi đun nóng nhẹ.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 0,15 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid sulfuric 5 % (TT)*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VL_4 (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Góc quay cực riêng
Từ -290° đến -300°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Dùng dung dịch chế phẩm có nồng độ 8 mg/ml trong *ethanol 96 % (TT)* để đo ở nhiệt độ 25 °C.

Độ hấp thụ riêng
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chế phẩm có nồng độ 30 µg/ml trong *dung dịch acid sulfuric 0,5 % (TT)* ở bước sóng 281 nm. Giá trị A (1 %,1 cm) phải từ 150 đến 160.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Methanol - dung dịch đệm* (65 : 35).
Dung dịch đệm: Hỗn hợp dung dịch gồm *dung dịch kali dihydrophosphat 0,05 M(TT)* và *dung dịch natri heptansulfonat 0,05 M (TT)* (1 : 1) và chứa 0,2 % *triethylamin (TT)*, điều chỉnh đến pH 6,5 ± 0,05 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 10 ml *methanol (TT)*, siêu âm 5 min và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động.
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 280 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, điều chỉnh sao cho độ cao của pic chính ở 25 % thang đo. Tính số đĩa lý thuyết của cột. Số đĩa lý thuyết của cột không được ít hơn 2500 tính theo pic của rotudin.
Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic chính.
Giới hạn:
Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8, phương pháp 3).
Dùng cắn sau nung ở phép thử Tro sulfat. Dùng *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,00 g ; 105 °C).

Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 1).
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.
Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 10 ml *methanol (TT)*, siêu âm 5 min và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg rotundin chuẩn trong 10 ml *methanol (TT)*, siêu âm 5 min và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Số đĩa lý thuyết của cột trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu không được nhỏ hơn 2500, tính theo pic của rotundin.
Tính hàm lượng phần trăm của $C_{21}H_{25}NO_4$ 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 của $C_{21}H_{25}NO_4$ trong rotundin chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc an thần.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN ROTUNDIN
Tabellae Rotundini

Là viên nén chứa rotundin.
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 rotundin, $C_{21}H_{25}NO_4$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g rotundin, thêm 10 ml *nước* và 1 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)*, lắc để hòa tan, lọc. Dịch lọc làm các phản ứng sau:
Thêm vào 2 ml dịch lọc 1 giọt *dung dịch kali dicromat 5 % (TT)*, xuất hiện tủa vàng.
Thêm vào 2 ml dịch lọc 1 giọt *dung dịch natri clorid bão hòa (TT)*, xuất hiện tủa trắng.
Thêm vào 2 ml dịch lọc 1 giọt *dung dịch kali fericyanid 5 % (TT)*, xuất hiện tủa vàng, màu tủa chuyển dần sang xanh lục sau đó sang xanh lam khi đun nóng nhẹ.
B. 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 rotundin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
C. Nghiền lượng bột viên tương ứng 90 mg rotundin với 20 ml *ether (TT)*, lọc, bốc hơi dịch lọc đến khô. Sấy cắn trong chân không ở nhiệt độ 80 °C trong 3 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của rotundin chuẩn.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg rotundin vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml *methanol (TT)* và lắc siêu âm 5 min để hòa tan, pha loãng bằng pha động đến vạch, lắc đều và lọc.
Dung dịch đối chiếu: Hút 1,0 ml dung dịch thử vào bình định mức 100 ml, pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Tiến hành sắc ký với các điều kiện như phần Định lượng, với thời gian chạy sắc ký bằng hai lần thời gian lưu của pic chính.
Yêu cầu: Tổng diện tích của các pic tạp thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc và pha loãng dịch lọc hai lần với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* nếu là viên có hàm lượng 60 mg. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 281 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng rotundin, $C_{21}H_{25}NO_4$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 155 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 281 nm.
Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng rotundin 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 pH 6,5: Hỗn hợp *dung dịch kali dihydrophosphat 0,05 M* và *dung dịch natri heptansulfonat 0,05 M* (1 : 1) có chứa 0,2 % *triethylamin (TT)*, điều chỉnh pH đến 6,5 ± 0,05 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha động: Dung dịch đệm pH 6,5 - methanol (35 :65). Có thể điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.
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 25 mg rotundin vào bình định mức dung tích 50 ml, thêm 10 ml *methanol (TT)* và lắc siêu âm 5 min để hòa tan, pha loãng bằng pha động đến vạch, lắc đều và lọc. Hút 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 25 mg rotundin chuẩn và tiến hành tương tự dung dịch thử.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.
Tốc độ dòng: 1 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 chuẩn. Số đĩa lý thuyết của cột tính trên pic rotundin không được ít hơn 2500. Hệ số đối xứng thu được từ pic chính rotundin không được lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trong 6 lần tiêm lặp lại không được quá 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng, $C_{21}H_{25}NO_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của rotundin trong dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{25}NO_4$ của rotundin chuẩn.

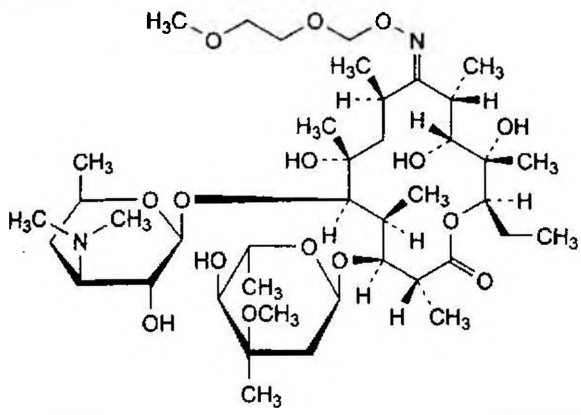
Bảo quản
Để trong đồ đựng kín, ở nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
An thần, an dịu.

Hàm lượng thường dùng
30 mg và 60 mg.

ROXITHROMYCIN

Roxithromycinum



$C_{41}H_{76}N_2O_{15}$ P.t.l: 837,0

Roxithromycin là (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*S*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-10-[(E)-[(2-methoxyethoxy)methoxy]imino]-3,5,7,9,11,13-hexomethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-*xylo*-hexapyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2-on, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, đa hình. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong aceton, ethanol 96 % và methylen clorid. Khó tan trong dung dịch acid hydrocloric loãng.

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 roxithromycin chuẩn. Nếu phổ có sự khác biệt, đo lại phổ của dung dịch chế phẩm và chất chuẩn có nồng độ 9,0 % trong *methylen clorid (TT)*.

B. Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,2 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 màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ -93° đến -96°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acetonitril - dung dịch amoni dihydrophosphat 5,97 % đã được chỉnh đến pH 4,3 bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng* (26 : 74).

Pha động B: Nước - acetonitril (30 : 70).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - dung dịch amoni dihydrophosphat 4,86 % đã được chỉnh đến pH 5,3 bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* (30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg roxithromycin chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 20,0 mg roxithromycin để xác định tính phù hợp của hệ thống trong dung môi pha mẫu, pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml *toluen (TT)* thành 100,0 ml với *acetonitril (TT)*. Pha loãng 0,2 ml dung dịch thu được thành 200,0 ml với dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là hạt hình cầu *end-capped octadecylsilyl silica gel* (5 µm) với kích thước lỗ xốp 10 nm và lượng carbon khoảng 19 %.

Nhiệt độ cột: 15 °C.

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 205 nm.

Thể tích tiêm: 20 µl, duy trì nhiệt độ buồng tiêm ở 8 °C.

Tốc độ dòng: 1,1 ml/min.

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 - 50	100	0
50 - 51	100 → 90	0 → 10
51 - 80	90	10
80 - 81	90 → 100	10 → 0
81 - 100	100	0

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).

Thời gian lưu tương đối so với roxithromycin (thời gian lưu khoảng 22 min): Tạp chất G {erythromycin 9-(*E*)-[*O*-[[(2-methoxyethoxy) methoxy] methyl]oxim]} khoảng 1,15.

Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,0, trong đó: H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất G; H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất G và pic roxithromycin.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ dung dịch thử:

Tạp chất G: Diện tích pic tạp chất G không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Từng tạp chất có diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (3,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %). Bỏ qua pic của toluen (dùng dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic toluen).

Kim loại nặng
Không quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp *nước - aceton* (15 : 85), pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thử tiến hành theo phương pháp 2. Chuẩn bị mẫu đối chiếu bằng cách pha loãng *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT)* với hỗn hợp *nước - aceton* (15 : 85) để được dung dịch chì 1 phần triệu.

Nước
Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,200 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 ở phần Tạp chất liên quan với một số thay đổi như sau:
Kích thước cột: 25 cm × 4,6 mm.
Pha động: Acetonitril - dung dịch amoni dihydrophosphat 4,91 % đã được điều chỉnh đến pH 5,3 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (307 : 693).
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Cách tiến hành: Tiêm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (3).
Thời gian lưu của roxithromycin khoảng 12 min.
Tính phù hợp hệ thống: Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất phải bằng 1,5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất G; H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất G và pic roxithromycin trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3).
Tính toán hàm lượng của $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$ dựa vào diện tích pic chính của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm
Viên nén, thuốc bột.

BỘT PHA HỖN DỊCH ROXITHROMYCIN
Pulveres Roxithromycini ad suspensionum peroralum

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa roxithromycin. Có thể có thêm các tá dược thích hợp tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định hỗn dịch....
Hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Hỗn dịch thuốc" (Phụ lục 1.5).
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng roxithromycin, $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột khô tơi, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính
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 roxithromycin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Giới hạn kiềm
Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với 15 mg roxithromycin, thêm 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, lắc kỹ, pH của hỗn dịch thu được từ 7,0 đến 9,0 (Phụ lục 6.2).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 2,0 % (Phụ lục 9.6).
Cân chính xác khoảng 1,0 g chế phẩm, sấy ở 80 °C trong chân không đến khối lượng không đổi.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch đệm acetat pH 5,5* (sử dụng 600 ml cho gói có hàm lượng 50 mg, 500 ml cho gói có hàm lượng 25 mg)
Dung dịch đệm acetat pH 5,5: Hòa tan 5,44 g *natri acetat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 5,5 bằng *acid acetic băng (TT)*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động và *điều kiện sắc ký* thực hiện như trong phần Định lượng với thể tích tiêm là 50 µl.
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc (bỏ dịch lọc đầu).
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng roxithromycin chuẩn, hòa tan trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,08 mg/ml (0,05 mg/ml cho gói có hàm lượng 25 mg).
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng roxithromycin, $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$, 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:Dung dịch amoni dihydrophosphat 0,067 M được chỉnh đến pH 6,5 bằng triethylamin - acetonitril (65 : 35).
Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng roxithromycin chuẩn và erythromycin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ mỗi chất khoảng 1,0 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng roxithromycin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,5 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 gói, tính khối lượng trung bột thuốc trong gói, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg roxithromycin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động và lắc siêu âm 20 min. Pha loãng bằng pha động đến định mức, lắc đều, lọc.
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 210 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 phân giải, dung dịch chuẩn.
Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu của roxithromycin khoảng 14 min.
Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic roxithromycin và erythromycin không nhỏ hơn 15,0; Độ phân giải giữa pic roxithromycin và pic tạp (thời gian lưu tương đối khoảng 0,95) không nhỏ hơn 1,0; Độ phân giải giữa pic roxithromycin và pic tạp (thời gian lưu tương đối khoảng 1,2) không nhỏ hơn 2,0; Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic roxithromycin từ các 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. Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của roxithromycin chuẩn, tính hàm lượng roxithromycin, $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$, có trong một đơn vị chế phẩm.

Bảo quản
Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng sinh nhóm macrolid.

Hàm lượng thường dùng
25 mg; 50 mg và 75 mg.

VIÊN NÉN ROXITHROMYCIN
Tabellae Roxithromycini

Là viên nén bao phim chứa roxithromycin.
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:

Hàm lượng roxithromycin, $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
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 roxithromycin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch đệm acetat pH 5,5* (sử dụng 600 ml cho viên có hàm lượng 50 mg).
Dung dịch đệm acetat pH 5,5: Hòa tan 5,44 g *natri acetat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 5,5 bằng *acid acetic băng (TT)*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động và *điều kiện sắc ký* thực hiện như trong phần Định lượng với thể tích tiêm là 50 µl.
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc (bỏ dịch lọc đầu).
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng roxithromycin chuẩn, hòa tan trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,16 mg/ml (0,08 mg/ml cho viên có hàm lượng 75 mg và 50 mg).
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng roxithromycin, $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$, 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, dung dịch phân giải, điều kiện sắc ký: Tiến hành theo phần Định lượng.
Dung dịch thử: Lấy 10 viên, bóc bỏ lớp bao phim và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg roxithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động và lắc siêu âm 20 min. Pha loãng bằng pha động đến định mức, lắc đều, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử bằng pha động đến vừa đủ 100,0 ml.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký đối với dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ không được dưới 20 % của thang đo.
Tiến hành sắc ký đối với dung dịch thử, ghi sắc ký đồ trong khoảng thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của pic roxithromycin. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %), tổng diện tích tất cả các pic tạp không được lớn hơn 4,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký của dung dịch đối chiếu (4,5 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %) và bỏ qua các pic tá dược có thời gian lưu tương đối nhỏ hơn hoặc bằng 0,3.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch amoni dihydrophosphat 0,067 M được chỉnh đến pH 6,5 bằng triethylamin - acetonitril (65 : 35).

Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng roxithromycin chuẩn và erythromycin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ mỗi chất khoảng 1,0 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng roxithromycin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên (đã loại bỏ lớp bao phim nếu cần) và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg roxithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động và lắc siêu âm 20 min. Pha loãng bằng pha động đến định mức, lắc đều, lọc.
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 210 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 phân giải, dung dịch chuẩn.
Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu của roxithromycin khoảng 14 min.
Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic roxithromycin và erythromycin không nhỏ hơn 15,0; Độ phân giải giữa pic roxithromycin và pic tạp (thời gian lưu tương đối khoảng 0,95) không nhỏ hơn 1,0; Độ phân giải giữa pic roxithromycin và pic tạp (thời gian lưu tương đối khoảng 1,2) không nhỏ hơn 2,0; Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic roxithromycin từ các 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. Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của roxithromycin chuẩn, tính hàm lượng roxithromycin, $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$, có trong một đơn vị chế phẩm.

Bảo quản
Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

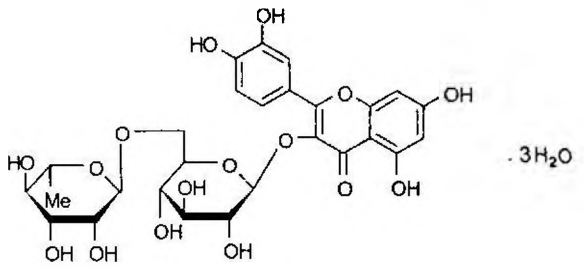
Loại thuốc
Thuốc kháng sinh nhóm macrolid.

Hàm lượng thường dùng
50 mg; 75 mg; 150 mg.

RUTIN

Rutinum

Rutosid, vitamin P



$C_{27}H_{30}O_{16}.3H_2O$ P.t.l: 665,0

Rutin là 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavon 3-rutinosid, một glucosid chiết được từ nụ hoa cây Hòe (*Sophora japonica* L.), họ Đậu (Fabaceae), hoặc từ nhiều cây khác thuộc các họ thực vật khác nhau, phải chứa từ 95,0 % đến 101,0 % $C_{27}H_{30}O_{16}$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh màu vàng hay vàng lục.
Tan trong methanol và trong các dung dịch hydroxyd kiềm, hơi tan trong ethanol, thực tế không tan trong nước và dicloromethan.

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 rutin chuẩn.
B. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi, lọc nếu cần. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *methanol (TT)*. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng từ bước sóng 210 nm đến 450 nm, dung dịch phải cho hai cực đại hấp thụ ở 257 nm và 358 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng cực đại 358 nm phải từ 305 đến 330, tính theo chế phẩm khan.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G.*
Dung môi khai triển: *N-butanol - acid acetic khan - nước - methyl ethyl ceton - ethyl acetat* (5 : 10 : 10 : 30 : 50).
Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg rutin chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 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 10 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Phun lên bản mỏng hỗn hợp gồm 7,5 ml *dung dịch kali fericyanid 1 % (TT)* và 2,5 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*. Quan sát bản mỏng trong vòng 10 min. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử tương ứng về vị trí, màu sắc và

kích thước với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.
D. Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 5 ml *ethanol 96 % (TT)*. Thêm 1 g *kẽm (TT)* và 2 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)*, sẽ xuất hiện màu đỏ.

Tạp chất hấp thụ ánh sáng
Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 40 ml *2-propanol (TT)*. Lắc trong 15 min và pha loãng thành 50,0 ml bằng *2-propanol (TT)*, lọc. Độ hấp thụ của dịch lọc ở các bước sóng trong khoảng từ 450 nm đến 800 nm không được quá 0,10.

Các chất không tan trong methanol
Không được quá 3 %.
Lắc 2,5 g chế phẩm với 50 ml *methanol (TT)* ở 20 °C đến 25 °C trong 15 min. Lọc qua phễu lọc thủy tinh có độ xốp 1,6 đã được sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min và để nguội trong bình hút ẩm rồi cân bì. Rửa phễu lọc 3 lần với 20 ml *methanol (TT)*. Sấy phễu lọc ở 100 °C đến 105 °C trong 30 min. Để nguội trong bình hút ẩm và cân. Khối lượng cặn thu được không được quá 75 mg.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Hỗn hợp gồm 5 thể tích *tetrahydrofuran (TT)* và 95 thể tích *dung dịch natri dihydrophosphat 1,56 %* đã được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha động B: Hỗn hợp gồm 40 thể tích *tetrahydrofuran (TT)* và 60 thể tích *dung dịch natri dihydrophosphat 1,56 %* đã được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong 20 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động B.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg rutin chuẩn trong 10,0 ml *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 50,0 ml bằng pha động B.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
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	50 → 0	50 → 100
10 - 15	0	100
15 - 16	0 → 50	100 → 50
16 - 20	50	50

Thời gian lưu tương đối của các tạp chất so với rutin (thời gian lưu khoảng 7 min) như sau: Tạp chất B (kaempferol 3-rutinosid) khoảng 1,1; tạp chất A (isoquercitrosid) khoảng 1,2; tạp chất C (quercetin) khoảng 2,5.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic rutin và pic tạp chất B ít chất là 2,5.
Xác định vị trí các tạp chất bằng cách so sánh với sắc ký đồ thu được của rutin chuẩn.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất với các hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 0,8 và tạp chất C là 0,5.
Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử:
Tạp chất A, B, C: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2 %).
Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất, không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (4 %).
Bỏ qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Nước
Từ 7,5 % đến 9,5 % (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
Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 20 ml *dimethylformamid (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch tetrabutylamonihydroxyd 0,1 M (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch tetrabutylamonihydroxyd 0,1 M (CĐ)*, tương đương với 30,53 mg $C_{27}H_{30}O_{16}$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Bảo vệ thành mạch.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN RUTIN
Tabellae Rutini

Là viên nén chứa rutin.
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 rutin, $C_{27}H_{30}O_{16}.3H_2O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. 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 rutin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Lấy một lượng bột viên tương đương với khoảng 0,05 g rutin, thêm 20 ml *ethanol 90 %* nóng. Lắc kỹ để hòa tan rutin. Lọc. Lấy 2 ml dịch lọc, thêm vài giọt *acid hydrocloric đậm đặc (TT)* và một lượng nhỏ *kẽm bột (TT)*. Dung dịch chuyển sang màu đỏ.

Lấy 2 ml dịch lọc, thêm vài giọt *dung dịch sắt (III) clorid 3 %* sẽ xuất hiện màu nâu hơi lục.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch đệm phosphat pH 3,0 - tetrahydrofuran (10 : 70 : 20).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg rutin chuẩn vào trong bình định mức 50 ml, hòa tan và pha loãng bằng *methanol (TT)* đến định mức, trộn đều. Pha loãng 2.0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động, trộn đều.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg rutin chuyển vào trong 1 bình định mức 50 ml, thêm 35 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm 15 min và thêm *methanol (TT)* đến định mức, trộn đều, lọc qua giấy lọc, bỏ phần dịch lọc đầu. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động, trộn đều.

Điều kiện sắc ký :

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột : 40 °C

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

Tốc độ dòng: 1 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. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic rutin trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng rutin, $C_{27}H_{30}O_{16}.3H_2O$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{27}H_{30}O_{16}.3H_2O$ trong rutin chuẩn.

Bảo quản

Đựng trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Hàm lượng thường dùng

20 mg, 50 mg, 100 mg.

VIÊN NÉN RUTIN VÀ ACID ASCORBIC

Tabellae Rutini et Acidi ascorbici

Viên nén Rutin C

Là viên nén bao đường có chứa đồng lượng rutin và acid ascorbic.

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 rutin, $C_{27}H_{30}O_{16}.3H_2O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng acid ascorbic, $C_6H_8O_6$, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Cân một lượng bột viên đã loại bỏ lớp bao tương ứng với 0,2 g acid ascorbic, thêm 20 ml *nước*, lắc kỹ trong 5 min, lọc. Cắn để định tính rutin, dịch lọc (A) để định tính acid ascorbic.

A. Rửa cắn ở trên 3 lần, mỗi lần với 10 ml *nước*. Chuyển giấy lọc cùng cắn vào cốc có mỏ, thêm 10 ml *ethanol (TT)* nóng, khuấy kỹ, lọc (dịch lọc B). Lấy 3 ml dịch lọc B, thêm 5 giọt *acid hydrocloric (TT)* và khoảng 10 mg *kẽm bột (TT)*, màu của dung dịch chuyển dần sang đỏ.

B. Lấy 5 ml dịch lọc B, thêm 1 giọt *dung dịch sắt (III) clorid 3 % (TT)* xuất hiện màu nâu hơi lục.

C. Lấy 5 ml dịch lọc A, thêm 0,5 ml *dung dịch bạc nitrat 2 % (TT)*, để yên sẽ xuất hiện tủa xám đen.

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi triển khai: Ethanol - nước (120 : 20).

Dung dịch thử: Lấy 5 ml dịch lọc A, pha loãng thành 10 ml với *nước*.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch acid ascorbic đối chiếu 0,5 %.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 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. 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 trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Cân 20 viên đã loại bỏ lớp bao, cân xác định khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn.

Định lượng rutin

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch đệm phosphat pH 3,0 - tetrahydrofuran (10 : 70 : 20).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg rutin chuẩn vào trong bình định mức 50 ml, hòa tan và pha loãng bằng *methanol (TT)* đến định mức, trộn đều. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động, trộn đều.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg rutin chuyển vào trong 1 bình định

mức 50 ml, thêm 35 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm 15 min và thêm *methanol (TT)* đến định mức, trộn đều, lọc qua giấy lọc, bỏ phần dịch lọc đầu. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động, trộn đều.

Điều kiện sắc ký :

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột : 40 °C

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

Tốc độ dòng: 1 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. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic rutin trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng rutin, $C_{27}H_{30}O_{16}.3H_2O$, trong một viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{27}H_{30}O_{16}.3H_2O$ của rutin chuẩn.

Định lượng acid ascorbic

Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg acid ascorbic, thêm 50 ml hỗn hợp gồm *nước* mới đun sôi để nguội và *dung dịch acid acetic 1 M (TT)* (10 : 1), lắc kỹ. Thêm 1ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* và định lượng bằng *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* cho đến khi xuất hiện màu xanh lam bền vững ít nhất trong 30 s.

1 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* tương đương với 8,806 mg $C_6H_8O_6$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng, tránh để tiếp xúc với kim loại.

Loại thuốc

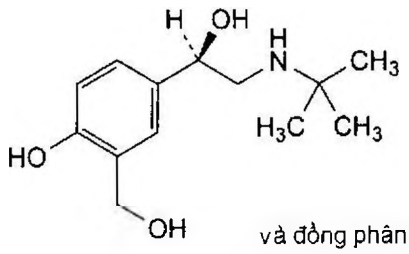
Bảo vệ thành mạch.

Hàm lượng thường dùng

Rutin 50 mg, acid ascorbic 50 mg.

SALBUTAMOL

Salbutamolum



và đồng phân đối quang

$C_{13}H_{21}NO_3$ P.t.l: 239,3

Salbutamol là (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanol, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{13}H_{21}NO_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột tinh thể trắng hay gần như trắng. Hơi tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Chảy ở khoảng 155 °C kèm theo phân hủy.

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 salbutamol chuẩn.

B. Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 1 % (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 1 % (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong dải bước sóng từ 230 nm đến 350 nm phải cho cực đại hấp thụ ở 276 nm. A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại phải từ 66 đến 75.

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

Bản mỏng: *Silica gel G.*

Dung môi khai triển: *Amoniac đậm đặc - nước - ethyl acetat - 2-propanol - methyl isobutyl ceton* (3 : 18 : 35 : 45 : 50).

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg salbutamol chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 50 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 3/4 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và phun lên bản mỏng dung dịch *3-methylbenzothiazolin-2-on hydrazon hydrochlorid (TT)* 0,1 % trong *methanol (TT)* 90 % (tt/tt), sau đó phun dung dịch *kali fericyanid (TT)* 2 % trong hỗn hợp *amoniac đậm đặc - nước* (1 : 3), sau đó phun dung dịch *methylbenzothiazolon hydrazon hydroclorid (TT)* 0,1 % trong *methanol (TT)* 90 % (tt/tt).

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.

D. Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 50 ml dung dịch *natri tetraborat (TT)* 2 %, thêm 1 ml dung dịch *4-aminophenazon (TT)* 3 %, 10 ml *methylen clorid (TT)* và 10 ml dung dịch *kali fericyanid (TT)* 2 %, lắc đều và để yên cho tách lớp. Lớp methylen clorid phải có màu đỏ cam.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu VN_5 (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: *Acetonitril - dung dịch đệm pH 3,65* (22 : 78).

Dung dịch đệm pH 3,65: Dung dịch chứa 2,87 g/l *natri heptansulfonat (TT)* và 2,5 g/l *kali dihydrophosphat (TT)* được điều chỉnh đến pH 3,65 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng (TT)*.

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,0 mg salbutamol chuẩn, 2 mg tạp chất B chuẩn của salbutamol, 3,0 mg tạp chất D chuẩn của salbutamol, 3,0 mg tạp chất F chuẩn của salbutamol và 3,0 mg tạp chất G chuẩn của salbutamol trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan tạp chất I chuẩn của salbutamol có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm) với diện tích bề mặt riêng 335 m^2/g và kích thước lỗ xốp 10 nm, carbon chiếm 11,7 %.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 25 lần thời gian lưu của salbutamol.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất B, D, F và G. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất I.

Thời gian lưu tương đối so với salbutamol (thời gian lưu khoảng 2 min): Tạp chất B khoảng 1,3; tạp chất A khoảng 1,7; tạp chất C khoảng 2,0; tạp chất D khoảng 2,7; tạp chất H khoảng 3,0; tạp chất E khoảng 3,1; tạp chất G khoảng 4,1; tạp chất F khoảng 6,2; tạp chất I khoảng 23,2.

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

Giới hạn:

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

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

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

Tạp chất A, B, C, E, H, I: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic salbutamol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic salbutamol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng các tạp chất không được quá 1,0 %.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 5-[(1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-methoxy ethyl]-2- hydroxyphenyl]methanol.

Tạp chất B: (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-(4-hydroxy phenyl)ethanol.

Tạp chất C: (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-(4-hydroxy-3-methylphenyl)ethanol.

Tạp chất D: 5-[(1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-hydroxy ethyl]-2-hydroxybenzaldehyd.

Tạp chất E: (1*RS*)-2-[benzyl(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanol.

Tạp chất F: 1,1'-[oxybis[methylene(4-hydroxy-1,3-phenylen)]] bis[2-[(1,1-dimethylethyl)amino]ethanol].

Tạp chất G: 2-[benzyl(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanon.

Tạp chất H: 4-[2-[(1,1-dimethylethyl)amino]ethyl]-2-methylphenol.

Tạp chất I: (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-(benzyloxy)-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanol.

Tạp chất J

Không được quá 0,2 %.

Hòa tan 50,0 mg trong dung dịch *acid hydrocloric (TT)* 0,1 % và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 310 nm không được lớn hơn 0,10.

Ghi chú:

Tạp chất J: 2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxy methyl)phenyl]ethanon (salbutamon).

Bor

Không được quá 50 phần triệu.

Dung dịch thử: Thêm 5 ml dung dịch chứa *natri carbonat khan (TT)* 1,3 % và *kali carbonat (TT)* 1,7 % vào 50 mg chế phẩm. Bốc hơi trên cách thủy đến khô và sấy khô ở 120 °C. Nung cẩn nhanh đến khi vô cơ hóa hoàn toàn, để nguội và thêm 0,5 ml *nước*, 3,0 ml dung dịch *curcumin (TT)* 0,125 % trong *acid acetic băng (TT)* mới pha. Đun nóng nhẹ để hòa tan hoàn toàn, để nguội và thêm 3,0 ml hỗn hợp được điều chế bằng cách thêm từ từ và khuấy đều 5 ml *acid sulfuric (TT)* vào 5 ml *acid acetic băng (TT)*. Trộn đều và để yên 30 min, pha loãng thành 100,0 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*, lọc và dùng dịch lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,572 g *acid boric (TT)* trong 1000,0 ml *nước*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này

thành 100,0 ml bằng *nước*. Lấy 2,5 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml dung dịch chứa *natri carbonat khan (TT)* 1,3 % và *kali carbonat (TT)* 1,7 % và tiến hành tiếp tục như dung dịch thử.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu ở bước sóng cực đại khoảng 555 nm. Độ hấp thụ của dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ 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.

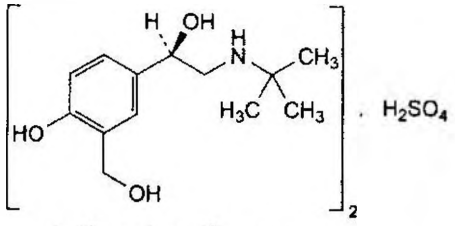
Định lượng
Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 30 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 23,93 mg $C_{13}H_{21}NO_3$.

Bảo quản
Trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kích thích $beta_2$ giao cảm, thuốc giãn phế quản.

Chế phẩm
Thuốc hít, khí dung.

SALBUTAMOL SULFAT
Salbutamoli sulfas



và đồng phân đối quang

$(C_{13}H_{21}NO_3)_2.H_2SO_4$ P.t.l.: 576,7

Salbutamol sulfat là bis[(1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3- (hydroxymethyl) phenyl]ethanol] sulfat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $(C_{13}H_{21}NO_3)_2.H_2SO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hay gần như trắng.
Dễ tan trong nước, thực tế không tan hoặc rất khó tan trong ethanol 96 % và trong methylen clorid.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: B, E
Nhóm II: A, C, D, E
A. Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 1 % (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với cùng dung môi. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) ở bước sóng 230 nm đến 350 nm, dung dịch phải có cực đại hấp thụ ở bước sóng 276 nm. Độ hấp thụ riêng ở cực đại hấp thụ phải từ 55 đến 64.
B. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của salbutamol sulfat chuẩn.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel.
Dung môi khai triển: Amoniac - nước - ethyl acetat - 2-propanol - methyl isobutyl keton (3 : 18 : 35 : 45 : 50)
Dung dịch thử: Hòa tan 12 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với *nước*.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 12 mg salbutamol sulfat chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 10 ml bằng cùng dung môi.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 18 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, phun *dung dịch methylbenzothiazolon hydrazon hydroclorid 0,1 %* trong *methanol 90 %*, tiếp theo là *dung dịch kali fericyanid 2 %* trong hỗn hợp gồm *amoniac 18 M (TT)* và *nước* (1 : 3), phun tiếp *dung dịch methylbenzothiazolon hydrazon hydroclorid 0,1 %* trong *methanol 90 %.*
Vết chính thu được 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, kích thước và màu sắc.
D. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 50 ml *dung dịch dinatri tetraborat 2 %*. Thêm 1 ml *dung dịch aminopyrazolon 3 %*, 10 ml *methylen clorid (TT)* và 10 ml *dung dịch kali fericyanid 2 %*. Lắc mạnh và để cho tách lớp, màu đỏ cam xuất hiện trong lớp methylen clorid.
E. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của sulfat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 0,250 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 có màu không đậm hơn màu của dung dịch màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực
Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).
Xác định trên dung dịch S.

Giới hạn acid - kiềm
Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 0,15 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* và 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (CĐ)*,

dung dịch có màu vàng. Dung dịch chuyển sang màu đỏ khi thêm không quá 0,4 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (CĐ)*.

Tạp chất J

Không được quá 0,2 %.

Hòa tan 60,0 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 %*, pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng 310 nm không được lớn hơn 0,10.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp gồm 22 thể tích *acetonitril (TT)* và 78 thể tích dung dịch đệm phosphat pH 3,65 [dung dịch có chứa 0,287 % *natri heptansulfonat* và 0,25 % *kali dihydrophosphat* được điều chỉnh đến pH 3,65 bằng dung dịch *acid phosphoric loãng (TT)*].

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,4 mg salbutamol sulfat chuẩn; 2,0 ml tạp chất B chuẩn; 3,0 mg tạp chất D chuẩn; 3,0 mg tạp chất F chuẩn và 3,0 mg tạp chất G chuẩn của salbutamol trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với pha động. Pha loãng 2,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan tạp chất I chuẩn của salbutamol trong 1 ống chuẩn bằng 1 ml pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh là các hạt hình cầu *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm) có diện tích bề mặt riêng 335 m^2/g, kích thước lỗ xốp 10 nm và tỷ lệ carbon của mạch liên kết chiếm 11,7 %.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Thời gian chạy: 25 lần thời gian lưu của salbutamol.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic salbutamol và pic tạp chất B không được nhỏ hơn 3,0.

Thời gian lưu tương đối của các tạp chất so với salbutamol (thời gian lưu khoảng 1,9 min): tạp B là 1,3; tạp A là 1,7; tạp C là 2,0: tạp D là 2,7; tạp H là 3,0; tạp E là 3,1; tạp G là 4,1; tạp F là 6,2 và tạp I là 23,2.

Dùng dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp I.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của các pic tương ứng với các tạp D, tạp F và tạp G không được lớn hơn diện tích pic tương ứng của các tạp D, tạp F, tạp G trong dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Diện tích của mỗi pic tương ứng với tạp A, B, C, E, H, I không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic salbutamol trong dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tổng hàm lượng các tạp chất không được lớn hơn 1,0 %, bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic salbutamol trong dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A : [5-[(1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-methoxy ethyl]-2-hydroxyphenyl]methanol.

Tạp chất B : (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1- (4-hydroxy phenyl)ethanol.

Tạp chất C: (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-(4-hydroxy-3-methylphenyl)ethanol.

Tạp chất D: 5-[(1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-hydroxy ethyl]-2-hydroxybenzaldehyd.

Tạp chất E: (1*RS*)-2-[benzyl(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl) phenyl]ethanol.

Tạp chất F: 1,1'-[oxybis[methylene(4-hydroxy-1,3-phenylene)]] bis[2-[(1,1-dimethylethyl)amino] ethanol].

Tạp chất G: 2-[benzyl(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanon.

Tạp chất H: 4-[2-[(1,1-dimethylethyl)amino]ethyl]-2-methylphenol.

Tạp chất I: (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[3-(hydroxy methyl)-4-benzyloxyphenyl] ethanol.

Tạp chất J: 2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxy methyl)phenyl]ethanon (salbutamon).

Bor

Không được quá 50 phần triệu.

Dung dịch thử: Lấy 50 mg chế phẩm, thêm 5 ml dung dịch có chứa 1,3 % *natri carbonat khan* và 1,7 % *kali carbonat*. Làm bay hơi tới cắn trên cách thủy và sấy khô ở 120 °C. Nung nhanh cắn đến khi các chất hữu cơ bị phá hủy hoàn toàn, để nguội, thêm 0,5 ml nước và 3,0 ml *dung dịch curcumin 0,125 %* trong *acid acetic băng (TT)* mới pha. Đun nóng cẩn thận đến khi tan hoàn toàn, để nguội và thêm 3,0 ml hỗn hợp mới pha bằng cách thêm từ từ (vừa thêm vừa khuấy) 5 ml *acid sulfuric (TT)* vào 5 ml *acid acetic băng (TT)*. Trộn đều rồi để yên 30 min. Pha loãng thành 100,0 ml với *ethanol 96 % (TT)*, lọc và dùng dịch lọc làm dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,572 g *acid boric (TT)* trong 1000,0 ml *nước*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với *nước*. Lấy 2,5 ml dung dịch, thêm 5 ml dung dịch có chứa 1,3 % *natri carbonat khan* và 1,7 % *kali carbonat* rồi tiến hành như đối với dung dịch thử, bắt đầu từ "Làm bay hơi tới cắn trên cách thủy và sấy khô ở 120 °C..."

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu ở bước sóng cực đại khoảng 555 nm. Độ hấp thụ của dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ 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 0,400 g chế phẩm trong 5 ml *acid formic khan (TT)*, thêm 35 ml *acid acetic khan(TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch*

acid percloric 0,1 N (CĐ). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương ứng với 57,67 mg $(C_{13}H_{21}NO_3)_2H_2SO_4$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kích thích thụ thể beta$_2$ giao cảm, giãn phế quản.

Chế phẩm
Viên nén, thuốc tiêm, thuốc hít, khí dung.

VIÊN NÉN SALBUTAMOL
Tabellae Salbutamoli

Là viên nén chứa salbutamol 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 salbutamol, $C_{13}H_{21}NO_3$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 2,5 mg salbutamol với 50 ml *dung dịch natri tetraborat 2 %*. Thêm 1 ml *dung dịch aminopyrazolon 3 %*, 10 ml *dung dịch kali fericyanid 2 %* và 10 ml *cloroform (TT)*. Lắc đều và để phân lớp, lớp cloroform có màu đỏ cam.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 4.4).
Tiến hành như phần Tạp chất liên quan, chấm 2 µl mỗi dung dịch sau:
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với 10 mg salbutamol, thêm 10 ml *methanol 80 % (tt/tt)*, khuấy kỹ, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 12 mg salbutamol sulfat chuẩn trong 10 ml *methanol 80 % (tt/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 về màu sắc, kích thước và giá trị R_f.
C. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 4 mg salbutamol với 10 ml *nước*, lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng của ion sulfat (Phụ lục 8.1).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 4.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Ethyl acetat - propan-2-ol - nước - amoniac 13,5 M (50 : 30 : 16 : 4)
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 10 mg salbutamol với 1 ml *nước* trong 15 phút. Ly tâm gạn lấy phần dịch trong.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch salbutamol sulfat chuẩn nồng độ 0,0060 % trong *nước*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 20 µl mỗi dung dịch lên bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, để khô bản mỏng ở nhiệt độ phòng, đặt bản mỏng trong bình bão hòa hơi *diethylamin (TT)* trong vài phút. Lấy ra, phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfanilic diazo hóa (TT)*. Bất kỳ vết nào ngoài vết chính có trong sắc ký đồ của dung dịch thử phải không được đậm hơn vết thu được trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, bỏ qua vết màu hồng ở gần điểm xuất phát.

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.
Dung dịch thử: Cho một viên thuốc vào một bình định mức dung tích 25 ml, thêm khoảng 20 ml pha động, lắc đến khi viên rã hoàn toàn, thêm pha động đến định mức, lắc đều, lọc.
Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch chuẩn salbutamol sulfat trong pha động có nồng độ tương đương với nồng độ của dung dịch thử.

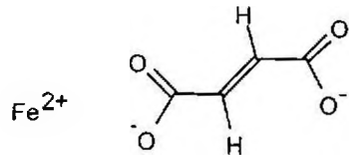
Định lượng
Viên có hàm lượng salbutamol 2 mg hoặc ít hơn: Lấy giá trị trung bình của kết quả 10 lần thử nghiệm trong xác định độ đồng đều hàm lượng.
Viên có hàm lượng trên 2 mg thì tiến hành như sau:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch natri dihydrophosphat pH 3,1 - methanol (85 : 15).
Dung dịch natri dihydrophosphat pH 3,1: Hòa tan 11,04 g *natri dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, chỉnh đến pH 3,1 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa salbutamol sulfat chuẩn trong pha động có nồng độ 96 µg/ml.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 4 mg salbutamol vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 40 ml pha động, lắc để hòa tan và thêm pha động đến định mức. Lắc đều, lọc.
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 276 nm.
Tốc độ dòng: 1 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 chuẩn, số đĩa lý thuyết, tính trên pic salbutamol sulfat, phải lớn hơn 3000.
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng salbutamol, $C_{13}H_{21}NO_3$, có trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{13}H_{21}NO_3$ trong salbutamol sulfat chuẩn. Hệ số chuyển đổi từ salbutamol sulfat sang salbutamol là 0,83.

Bảo quản
Đóng trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kích thích thụ thể beta$_2$ giao cảm, giãn phế quản.

Hàm lượng thường dùng
2 mg, 4 mg, 8 mg.

SẮT FUMARAT
Ferrosi fumaras



$C_4H_2FeO_4$ P.t.l: 169,9

Sắt fumarat là sắt (II) (E)-butendioat, phải chứa từ 93,0 % đến 101,0 % $C_4H_2FeO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột mịn, màu da cam đỏ hay nâu đỏ. Khó tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Acid formic khan - methylen clorid - butanol - heptan (12 : 16 : 32 : 44).
Dung dịch thử: Thêm 25 ml hỗn hợp đồng thể tích *acid hydrocloric (TT)* và *nước* vào 1,0 g chế phẩm, đun nóng trên cách thủy 15 min. Để nguội và lọc. Dùng dịch lọc để thử phép thử C. Rửa cắn bằng 50 ml hỗn hợp *dung dịch acid hydrocloric 2 M - nước* (1 : 9). Sấy khô cắn ở 100 °C đến 105 °C. Hòa tan 20 mg cắn trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg acid fumaric chuẩn trong *aceton (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 5 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký trong bình không bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được 10 cm. Sấy bản mỏng ở 105 °C trong 15 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải giống vị trí và kích thước với vết chính của dung dịch đối chiếu.
B. Trộn 0,5 g chế phẩm với 1 g *resorcin (TT)*. Cho 0,5 g hỗn hợp trên vào chén nung, thêm 0,15 ml *acid sulfuric (TT)* và đun nóng nhẹ tạo thành khối dẻo màu đỏ thẫm. Cho cẩn thận khối dẻo trên vào 100 ml *nước*, màu vàng da cam xuất hiện và dung dịch không có huỳnh quang.
C. Dịch lọc ở phép thử A phải cho phản ứng của ion sắt (II) (Phụ lục 8.1).

Sulfat
Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.4.14).
Đun nóng 0,15 g chế phẩm với 8 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 20 ml *nước*. Làm lạnh trong nước đá, lọc và pha loãng dịch lọc thành 30 ml bằng *nước*. Dùng 15 ml dung dịch thu được để thử.

Arsen
Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).
Trộn 1,0 g chế phẩm với 15 ml *nước* và 15 ml *acid sulfuric (TT)*. Làm nóng để kết tủa hoàn toàn acid fumaric. Để nguội và thêm 30 ml *nước*, lọc, rửa tủa bằng *nước*. Tập trung dịch lọc và nước rửa, thêm *nước* để được 100 ml. Lấy 20 ml dung dịch thu được để thử theo phương pháp A.

Ion sắt (III)
Không được quá 2,0 %.
Trong bình nón nút mài, hòa tan 3,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *acid hydrocloric (TT)* và 100 ml *nước* bằng cách đun nhanh tới sôi. Để sôi 15 s. Làm nguội nhanh, thêm 3 g *kali iodid (TT)*, đậy bình và để chỗ tối 15 min. Thêm 2 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* và chuẩn độ iod giải phóng bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)*. Song song làm mẫu trắng. Hiệu số giữa thể tích dung dịch chuẩn độ tiêu thụ bởi mẫu thử và mẫu trắng là thể tích dung dịch chuẩn độ bị iod giải phóng bởi ion sắt (III) tiêu thụ.
1 ml *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 5,585 mg ion sắt (III).
Dung dịch S: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *acid hydrocloric không có chì (TT)* và 80 ml *nước*, đun nóng nhẹ nếu cần. Để nguội, lọc và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*.

Cadmi
Không được quá 10 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Dung dịch S.
Dung dịch chuẩn: Các dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách pha loãng từ *dung dịch cadmi mẫu 0,1 % Cd (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric không có chì 10 % (tt/tt)*.
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 228,8 nm, dùng đèn cathod rỗng cadmi làm nguồn phát xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Crom
Không được quá 200 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Dung dịch S.
Dung dịch chuẩn: Các dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách pha loãng từ *dung dịch crom mẫu 0,1 % Cr (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric không có chì 10 % (tt/tt)*.
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 357,9 nm, dùng đèn cathod rỗng crom làm nguồn phát xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Chì
Không được quá 20 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Dung dịch S.
Dung dịch chuẩn: Các dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách pha loãng từ *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric không có chì 10 % (tt/tt).*
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 283,3 nm, dùng đèn cathod rỗng chì làm nguồn phát xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Thủy ngân
Không được quá 1 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Dung dịch S.
Dung dịch chuẩn: Các dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách pha loãng từ *dung dịch thủy ngân mẫu 10 phần triệu Hg (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric không có chì 25 % (tt/tt).*
Theo sự hướng dẫn của nhà sản xuất thiết bị, cho 5 ml dung dịch S hay 5 ml các dung dịch chuẩn vào bình phản ứng của bộ phận hóa hơi lạnh, thêm 10 ml *nước* và 1 ml *dung dịch thiếc (II) clorid* (TT_1).
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 253,7 nm, dùng đèn cathod rỗng thủy ngân làm nguồn phát xạ.

Nickel
Không được quá 200 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Dung dịch S.
Dung dịch chuẩn: Các dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách pha loãng từ *dung dịch nickel mẫu 10 phần triệu Ni (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric không có chì 10 % (tt/tt).*
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 232 nm, dùng đèn cathod rỗng nickel làm nguồn phát xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Kẽm
Không được quá 500 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Dùng dung dịch pha loãng 10 lần của dung dịch S để thử.
Dung dịch chuẩn: Các dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách pha loãng từ *dung dịch kẽm mẫu 10 phần triệu Zn (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric không có chì 1 % (tt/tt).*
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 213,9 nm, dùng đèn cathod rỗng kẽm làm nguồn phát xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Định lượng
Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 7,5 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* bằng cách đun nóng nhẹ. Để nguội và thêm 25 ml *nước*, 0,1 ml *dung dịch feroin sulfat (TT).* Chuẩn độ ngay lập tức bằng *dung dịch ceri sulfat 0,1 M (CĐ)* đến khi màu chuyển từ da cam sang lục lam nhạt.
1 ml *dung dịch ceri sulfat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 16,99 mg $C_4H_2FeO_4$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Phòng và điều trị thiếu máu thiếu sắt.

Chế phẩm
Viên nén, nang, viên phối hợp acid folic.

VIÊN NÉN SẮT FUMARAT VÀ ACID FOLIC
Tabellae Ferrosi fumaratis et Acidi folici

Là viên nén bao phim chứa sắt fumarat và acid folic.
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 sắt fumarat, $C_4H_2FeO_4$, từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng acid folic, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.
Chú ý: Tiến hành các phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng.

Định tính
A. Trong phần Định lượng acid folic, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng thời gian lưu với pic acid folic trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
B. Cân một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,8 g sắt fumarat, thêm 25 ml hỗn hợp đồng thể tích *acid hydrocloric (TT)* và *nước*, đun trên cách thủy 15 min, để nguội và lọc. Giữ cắn cho phép thử C. Dịch lọc phải cho các phản ứng của sắt (II) (Phụ lục 8.1).
C. Rửa cắn thu được trong phép thử B bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,2 M (TT)*, mỗi lần với 5 ml, cho đến khi dịch lọc không còn màu vàng và sấy khô ở 105 °C. Lắc kỹ khoảng 0,1 g cắn thu được với 2 ml *dung dịch natri carbonat 10 % (TT)* và thêm 2 giọt đến 3 giọt *dung dịch kali permanganat 5 % (TT).* Màu nâu sẽ xuất hiện ngay lập tức.

Sắt (III)
Không được quá 5,0 % trong sắt fumarat.
Cân chính xác một lượng bột viên chứa khoảng 1,5 g sắt fumarat vào bình nón nút mài, thêm hỗn hợp gồm 100 ml *nước* và 10 ml *acid hydrocloric (TT)*, lắc kỹ và đun nhanh tới sôi. Để sôi 15 s, làm nguội nhanh, thêm 3 g *kali iodid*

(TT), đậy nắp, để yên trong chỗ tối 15 min và chuẩn độ iod giải phóng bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)*, dùng *dung dịch hồ tinh bột (TT)* làm chỉ thị.
Song song tiến hành một mẫu trắng trong cùng điều kiện. Hiệu số giữa hai lần chuẩn độ không được quá 13,4 ml.

Độ đồng đều hàm lượng acid folic
Chế phẩm có hàm lượng acid folic ít hơn 2 mg phải đáp ứng yêu cầu "Độ đồng đều hàm lượng" (Phụ lục 11.2).
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp gồm 135 ml *methanol (TT)* và 800 ml dung dịch chứa *natri perclorat 0,938 %* và *kali dihydrophosphat 0,075 %*, điều chỉnh pH đến 7,2 bằng *dung dịch kali hydroxyd 0,1 M* và pha loãng bằng *nước* thành 1000 ml, lắc đều.
Dung môi hòa tan: Hỗn hợp gồm 800 thể tích *dung dịch dikali hydrophosphat 0,57 %* và 135 thể tích *methanol (TT)*.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch acid folic chuẩn 0,0007 % trong dung môi hòa tan.
Dung dịch thử: Cho một viên thuốc vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml dung môi hòa tan, lắc siêu âm 5 phút, lắc cơ học thêm 15 min nữa, thêm dung môi hòa tan đến định mức, lắc đều, lọc. Pha loãng dịch lọc nếu cần với dung môi hòa tan để được dung dịch có nồng độ acid folic tương đương với nồng độ của dung dịch chuẩn.
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 277 nm.
Tốc độ dòng: 1 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 chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic acid folic trên sắc ký đồ thu được giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng acid folic, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, trong mỗi viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn và dựa vào hàm lượng $C_{19}H_{19}N_7O_6$ của acid folic chuẩn.

Định lượng
Cân 20 viên (đã loại bỏ vỏ bao), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn.
Định lượng sắt fumarat
Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,3 g sắt fumarat, thêm 7,5 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* vừa đun nóng nhẹ vừa lắc để phân tán và hòa tan. Để nguội, thêm 25 ml *nước* và chuẩn độ ngay lập tức bằng *dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CĐ)*, dùng *dung dịch feroin sulfat (TT)* làm chỉ thị.
1 ml dung dịch *amoni ceri sulfat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 16,99 mg $C_4H_2FeO_4$.

Định lượng acid folic
Đối với chế phẩm có hàm lượng acid folic ít hơn 2 mg, lấy giá trị trung bình của 10 viên trong phép thử Độ đồng đều hàm lượng acid folic.
Đối với chế phẩm có hàm lượng acid folic bằng 2 mg hoặc lớn hơn, tiến hành định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). *Pha động, dung môi hòa tan, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký và cách tiến hành:* Như mô tả trong mục Độ đồng đều hàm lượng acid folic.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với 0,35 mg acid folic vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml dung môi hòa tan, lắc siêu âm 5 min, lắc cơ học thêm 15 min nữa, thêm dung môi hòa tan đến định mức, lắc đều và lọc.
Tính hàm lượng acid folic, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, trong mỗi viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{19}H_{19}N_7O_6$ của acid folic chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Điều trị thiếu máu.

Hàm lượng thường dùng
200 mg sắt fumarat, 1 mg acid folic.

SẮT OXYD
Ferrici oxydum

Fe_2O_3 P.t.l: 159,7.

Sắt oxyd phải chứa từ 97,0 % đến 100,5 % Fe_2O_3, tính theo chế phẩm đã nung.

Tính chất
Bột có thể có màu đỏ, vàng, đen hay gam màu khác do trộn lẫn ba màu cơ bản trên. Không tan trong nước và dung môi hữu cơ, tan trong acid hydrocloric đậm đặc khi đun nóng.

Định tính
Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 50 ml *acid hydrocloric (TT)* và pha loãng thành 200 ml bằng *nước*. Dung dịch thu được cho phản ứng của ion sắt (III) (Phụ lục 8.1).

Chất tan trong nước
Không được quá 1,0 %.
Cân 2,0 g chế phẩm, thêm 100 ml *nước* và để trên cách thủy sôi 2 h. Lọc và rửa phễu lọc bằng *nước*. Bốc hơi dịch lọc và nước rửa đến khô. Sấy cắn ở 105 °C trong 1 h. Cắn thu được không được quá 20 mg.

Chất không tan trong acid
Không được quá 0,1 %.
Cân 2,0 g chế phẩm, thêm 25 ml *acid hydrocloric (TT)* và đun sôi 20 min. Thêm 100 ml *nước nóng* và lọc qua phễu

xốp đã cân bì trước, rửa phễu bằng *nước nóng* cho đến khi nước rửa không còn cho phản ứng của ion clorid. Sấy phễu ở 105 °C trong 1 h. Cắn thu được không được quá 2 mg.

Chất màu hữu cơ và phẩm màu đỏ

Lấy 3 cốc có mỏ, cân vào mỗi cốc 1,0 g chế phẩm. Cho riêng biệt vào mỗi cốc 25 ml *cloronaphthalen (TT)*, 25 ml *ethanol 96 % (TT)*, 25 ml *cloroform (TT)*. Đun hai cốc chứa ethanol 96 % và cloroform đến sôi. Đun nóng cốc còn lại trên cách thủy sôi 15 min, thỉnh thoảng lắc. Lọc các hỗn hợp qua giấy lọc chịu được dung môi. Nếu dịch lọc không trong thì ly tâm 15 min. Ghi phổ (Phụ lục 4.1) của các dịch lọc trong khoảng bước sóng từ 350 nm đến 750 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là các dung môi tương ứng. Trong toàn phổ không được có pic nào có mật độ quang lớn hơn +0,001.

Arsen

Không được quá 3 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong vài ml *acid hydrocloric (TT)* bằng cách đun nóng rồi pha loãng thành 15,0 ml bằng *acid hydrocloric (TT)*. Lấy 10,0 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp A.

Chì

Không được quá 10 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Cân 2,5 g chế phẩm, thêm 35 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (TT)* và lắc 1 h. Lọc, tập trung dịch lọc vào bình định mức 50 ml, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (TT)* đến vạch, lắc đều.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 5,0 ml *dung dịch chì mẫu 1000 phần triệu Pb (TT)* vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 N (TT)* và *nước* đến vạch, lắc đều. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 N (TT)* và *nước* đến vạch, lắc đều. Dung dịch này có nồng độ chì 0,5 µg/ml.

Đo độ hấp thụ của các dung dịch trên ở bước sóng 217,0 nm, sử dụng đèn chì cathod rỗng làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen. Độ hấp thụ đo được của dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ đo được của dung dịch đối chiếu.

Thủy ngân

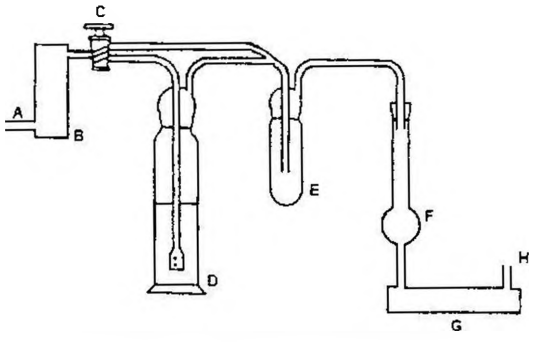
Không được quá 3 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4).

Phương pháp

Thiết bị phát hiện thủy ngân: Dùng một máy quang phổ hấp thụ nguyên tử thích hợp có khả năng đo bức xạ do hơi thủy ngân hấp thụ tại vạch cực đại 253,6 nm của thủy ngân (*Ghi chú:* Tráng tất cả dụng cụ thủy tinh sử dụng bằng *dung dịch acid nitric 10 %*, sau đó tráng kỹ lại bằng *nước* trước khi sử dụng).

Thiết bị tạo hơi thủy ngân: Thiết bị gồm một lưu lượng kế điều chỉnh tốc độ dòng, có khả năng điều chỉnh tốc độ dòng từ 500 ml/min đến 1000 ml/min, nối qua một van ba chiều có khóa bằng teflon vào một bình tạo hơi thủy ngân (bình sục khí 250 ml), qua một bẫy, một ống làm khô chứa magnesi perclorat, một cóng đo dài 10 cm, đường kính 25 mm, cóng được nối với đường thải khí đưa vào hốt. Các phần nối được làm bằng thủy tinh hoặc polyvinyl clorid



Hình 1: Thiết bị tạo hơi thủy ngân

A: Không khí hoặc khí nitrogen
B: Lưu lượng kế
C: Van ba chiều
D: Bình tạo hơi thủy ngân
E: Bẫy thủy ngân
F: Ống làm khô chứa $Mg(ClO_4)$
G: Cóng thạch anh, dài 10 cm
H: Đường dẫn khí thải

Thuốc thử:

Dung dịch kali permanganat 5 %: Hòa tan 5 g *kali permanganat (TT)* trong 100 ml *nước*.

Dung dịch hydroxylamin hydroclorid: Hòa tan 10 g *hydroxylamin hydroclorid (TT)* trong 100 ml *nước*.

Dung dịch thiếc (II) clorid: Hòa tan 10 g $SnCl_2.2H_2O$ trong 20 ml *acid hydrocloric (TT)*, thêm 80 ml *nước*. Chuẩn bị dung dịch này hàng tuần.

Dung dịch chuẩn gốc thủy ngân 1000 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc thủy ngân 1000 g/ml bằng *nước* để được dung dịch chuẩn có nồng độ thủy ngân 1 µg/ml. Hút chính xác 2,0 ml dung dịch chuẩn thủy ngân vào bình nón 100 ml, thêm 35 ml *nước*, 3 ml *acid sulfuric (TT)* và 1 ml *dung dịch kali permanganat 5 %*. Đậy bình bằng mặt kính đồng hồ, đun sôi vài giây, để nguội.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 0,67 g chế phẩm vào bình nón, thêm 35 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,5 M (TT)*, đun sôi. Để nguội, thêm 2 giọt *dung dịch phenolphtalein (TT)* và, nếu cần, trung hòa dung dịch bằng cách thêm từ từ, vừa thêm vừa khuấy, *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* hoặc *dung dịch acid sulfuric 1 N (TT)*. Thêm 3 ml *acid sulfuric (TT)* và 1 ml *dung dịch kali permanganat 5 %*. Đậy bình bằng mặt kính đồng hồ, đun sôi vài giây, để nguội.

Tiến hành:
Chuẩn bị thiết bị tạo hơi thủy ngân như sơ đồ, bình tạo hơi thủy ngân và bẫy được để trống, van ba chiều được để ở vị trí bypass (không khí đi qua bình tạo hơi thủy ngân). Nối thiết bị tạo hơi thủy ngân với cổng đo, điều chỉnh dòng không khí hay nitơ sao cho trong quá trình đo tiếp theo thu được độ hấp thụ cao nhất và lặp lại mà không gây tạo bọt quá nhiều với dung dịch thử. Đợi đến khi thu được đường nền phẳng ở bước sóng 253,6 nm theo hướng dẫn sử dụng thiết bị quang phổ hấp thụ nguyên tử.
Xử lý dung dịch chuẩn và dung dịch thử tương tự nhau như sau: Thêm từng giọt dung dịch hydroxylamin hydroclorid vào để loại kali permanganat dư cho tới khi dung dịch thu được trở thành không màu. Lập tức chuyển toàn bộ dung dịch vào bình tạo hơi thủy ngân, tráng bình chứa bằng *nước*, chuyển vào bình tạo hơi thủy ngân, rồi pha loãng dung dịch trong bình tạo hơi thủy ngân bằng *nước* đến 100 ml. Thêm 2 ml *dung dịch thiếc (II) clorid*, lập tức nối bình tạo hơi thủy ngân vào thiết bị tạo hơi thủy ngân. Xoay van ba chiều từ vị trí bypass sang vị trí hóa hơi, tiếp tục quá trình hóa hơi cho tới khi độ hấp thụ tăng đến đỉnh rồi trở lại đường nền. Sau mỗi lần đo tháo bình tạo hơi khỏi thiết bị, rửa sạch bằng *nước*. Độ hấp thụ của dung dịch thử không được cao hơn độ hấp thụ của dung dịch chuẩn.

Định lượng
Cân chính xác khoảng 1,500 g chế phẩm, thêm 25 ml *acid hydrocloric (TT)* và đun nóng trên cách thủy tới khi hòa tan hoàn toàn. Thêm 10 ml *dung dịch hydrogen peroxyd 10 tt (TT)* và bốc hơi trên cách thủy tới gần cạn để đuổi hết hydrogen peroxyd. Thêm 5 ml *acid hydrocloric (TT)* và đun nóng để hòa tan cặn, thêm 25 ml *nước*, lọc vào bình định mức 250 ml, rửa phễu bằng *nước* và thêm *nước* tới vạch. Lấy 50 ml dung dịch thu được vào bình nón nút mài, thêm 3 g *kali iodid (TT)* và 5 ml *acid hydrocloric (TT)*, đậy nắp bình, để yên 15 min. Thêm 50 ml *nước* và chuẩn độ lượng iod giải phóng bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)*, dùng *dung dịch hồ tinh bột (TT)* làm chỉ thị. Song song làm mẫu trắng.
1 ml *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 7,985 mg Fe_2O_3.
Để tính hàm lượng Fe_2O_3 theo chế phẩm đã nung, nung 2,0 g chế phẩm ở nhiệt độ 800 °C ± 25 °C đến khối lượng không đổi.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Tá dược.

SẮT (II) SULFAT
Ferrosi sulfas

$FeSO_4.7H_2O$ P.t.l: 278,0

Sắt (II) sulfat phải chứa từ 98,0 % đến 105,0 % $FeSO_4.7H_2O$.

Tính chất
Bột kết tinh màu xanh lục nhạt hay tinh thể xanh lục lam, lên hoa trong không khí và bị oxy hóa trong không khí ẩm thành màu nâu.
Dễ tan trong nước, rất tan trong nước sôi, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Chế phẩm phải cho phản ứng của sulfat (Phụ lục 8.1).
B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion sắt (II) (Phụ lục 8.1).
C. Chế phẩm phải đạt yêu cầu về giới hạn hàm lượng.

pH
Từ 3,0 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Clorid
Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.5).
Dung dịch S: Hòa tan 4,0 g chế phẩm trong *dung dịch acid nitric không có chì* 5 % (tt/tt) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 10 ml bằng *nước* và thêm 5 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* rồi tiến hành thử. Chuẩn bị mẫu đối chiếu gồm 8 ml *dung dịch clorid mẫu 5 phần triệu Cl (TT)* và 5 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và 2 ml *nước*. Dùng 0,15 ml *dung dịch bạc nitrat 1,7 % (TT)* trong phép thử này.

Crom
Không được quá 50 phần triệu.
Phương pháp phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).
Dung dịch thử: Dung dịch S.
Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch crom mẫu 100 phần triệu Cr (TT)* bằng *dung dịch acid nitric không có chì (TT)* 5 % (tt/tt).
Đo độ hấp thụ tại bước sóng 357,9 nm, dùng đèn cathod rỗng của crom làm nguồn bức xạ với dải truyền qua 1 mm và ngọn lửa không khí - acetylen.

Đồng
Không được quá 50 phần triệu.
Phương pháp phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).
Dung dịch thử: Dung dịch S.
Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch đồng mẫu 100 phần triệu Cu (TT)* bằng *dung dịch acid nitric không có chì* 5 % (tt/tt).
Đo độ hấp thụ tại bước sóng 324,7 nm, dùng đèn cathod rỗng của đồng làm nguồn bức xạ với dải truyền qua 1 mm và ngọn lửa không khí - acetylen.

Ion sắt (III)
Không được quá 0,3 %.

Trong bình nón nút mài, hòa tan 5,00 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *acid hydrocloric (TT)* và 100 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*. Thêm 3 g *kali iodid (TT)*, đậy nắp bình và để chỗ tối 5 min. Chuẩn độ iod giải phóng bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)* với chỉ thị là 0,5 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* cho vào cuối chuẩn độ. Song song làm mẫu trắng. Lượng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)* tiêu thụ không được quá 2,7 ml.

Mangan

Không được quá 0,1 %.

Phương pháp phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

Dung dịch thử: Pha loãng 1,0 ml dung dịch S thành 20,0 ml bằng *dung dịch acid nitric không có chì* 5 % (tt/tt).

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch mangan mẫu 1000 phần triệu Mn (TT)* bằng *dung dịch acid nitric không có chì* 5 % (tt/tt).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 279,5 nm, dùng đèn cathod rỗng của mangan làm nguồn bức xạ với dải truyền qua 1 mm và ngọn lửa không khí - acetylen.

Niken

Không được quá 50 phần triệu.

Phương pháp phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch niken mẫu 10 phần triệu Ni (TT)* bằng *dung dịch acid nitric không có chì* 5 % (tt/tt).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 232,0 nm, dùng đèn cathod rỗng của niken làm nguồn bức xạ với dải truyền qua 1 mm và ngọn lửa không khí - acetylen.

Kẽm

Không được quá 50 phần triệu.

Phương pháp phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch kẽm mẫu 100 phần triệu Zn (TT)* bằng *dung dịch acid nitric không có chì* 5 % (tt/tt).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 213,9 nm, dùng đèn cathod rỗng của kẽm làm nguồn bức xạ với dải truyền qua 1 mm và ngọn lửa không khí - acetylen.

Định lượng

Hòa tan 2,5 g *natri hydrocarbonat (TT)* trong hỗn hợp gồm 150 ml nước và 10 ml *acid sulfuric (TT)*. Khi hết sủi bọt, thêm 0,500 g chế phẩm vào hỗn hợp và lắc nhẹ để hòa tan. Thêm 0,1 ml *ferroin (TT)* và chuẩn độ ngay bằng *dung dịch amoni ceri nitrat 0,1 M (CĐ)* đến khi màu đỏ biến mất.

1 ml *dung dịch amoni ceri nitrat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 27,80 mg $FeSO_4.7H_2O$.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Phòng và điều trị thiếu máu do thiếu sắt.

Chế phẩm

Viên bao.

SẮT (II) SULFAT KHÔ

Ferrosi sulfas siccum

$FeSO_4$ P.t.l: 151,9

Sắt (II) sulfat khô là sắt (II) sulfat đã bị loại một phần nước kết tinh do sấy, phải chứa từ 86,0 % đến 90,0 % $FeSO_4$.

Tính chất

Bột trắng hơi xám.

Hòa tan chậm trong nước, rất tan trong nước sôi, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Bị oxy hóa trong không khí ẩm thành màu nâu.

Định tính

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

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion sắt (II) (Phụ lục 8.1).

C. Chế phẩm phải đạt yêu cầu về giới hạn hàm lượng.

pH

Từ 3,0 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Clorid

Không được quá 0,03 % (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 2,5 g trong *nước*, thêm 0,5 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)* và pha loãng thành 50 ml bằng *nước*. Pha loãng 3,3 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *nước* và thêm 5 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* rồi tiến hành thử. Chuẩn bị mẫu đối chiếu gồm 10 ml *dung dịch clorid mẫu 5 phần triệu Cl (TT)* và 5 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)*. Dùng 0,15 ml *dung dịch bạc nitrat 1,7 % (TT)* trong phép thử này.

Crom

Không được quá 100 phần triệu.

Phương pháp phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

Dung dịch S: Hòa tan 2,00 g chế phẩm trong *dung dịch acid nitric không có chì* 5 % (tt/tt) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch crom mẫu 100 phần triệu Cr (TT)* bằng *dung dịch acid nitric không có chì* 5 % (tt/tt).

Đo độ hấp thụ tại bước sóng 357,9 nm, dùng đèn cathod rỗng của crom làm nguồn bức xạ với dải truyền qua 1 mm và ngọn lửa không khí - acetylen.

Đồng

Không được quá 50 phần triệu.

Phương pháp phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch đồng mẫu 100 phần triệu Cu (TT)* bằng *dung dịch acid nitric không có chì* 5 % (tt/tt).

Đo độ hấp thụ tại bước sóng 324,7 nm, dùng đèn cathod rỗng của đồng làm nguồn bức xạ với dải truyền qua 1 mm và ngọn lửa không khí - acetylen.

Ion sắt (III)

Không được quá 0,5 %.

Trong bình nón nút mài, hòa tan 5,00 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *acid hydrocloric (TT)* và 100 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*. Thêm 3 g *kali iodid (TT)*, đậy nắp bình và để chỗ tối 5 min. Chuẩn độ iod giải phóng bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)* với chỉ thị là 0,5 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* cho vào cuối chuẩn độ. Song song làm mẫu trắng. Lượng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)* tiêu thụ không được quá 4,5 ml.

Mangan

Không được quá 0,1 %.

Phương pháp phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

Dung dịch thử: Pha loãng 1,0 ml dung dịch S thành 20,0 ml bằng *dung dịch acid nitric không có chì* 5 % (tt/tt).

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch mangan mẫu 1000 phần triệu Mn (TT)* bằng *dung dịch acid nitric không có chì* 5 % (tt/tt).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 279,5 nm, dùng đèn cathod rỗng của mangan làm nguồn bức xạ với dải truyền qua 1 mm và ngọn lửa không khí - acetylen.

Niken

Không được quá 100 phần triệu.

Phương pháp phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch niken mẫu 10 phần triệu Ni (TT)* bằng *dung dịch acid nitric không có chì* 5 % (tt/tt).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 232,0 nm, dùng đèn cathod rỗng của niken làm nguồn bức xạ với dải truyền qua 1 mm và ngọn lửa không khí - acetylen.

Kẽm

Không được quá 100 phần triệu.

Phương pháp phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch kẽm mẫu 100 phần triệu Zn (TT)* bằng *dung dịch acid nitric không có chì* 5 % (tt/tt).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 213,9 nm, dùng đèn cathod rỗng của kẽm làm nguồn bức xạ với dải truyền qua 1 mm và ngọn lửa không khí - acetylen.

Định lượng

Hòa tan 2,5 g *natri hydrocarbonat (TT)* trong hỗn hợp gồm 150 ml *nước* và 10 ml *acid sulfuric (TT)*. Khi hết sủi bọt, thêm 0,140 g chế phẩm vào hỗn hợp và lắc nhẹ để hòa tan. Thêm 0,1 ml *ferroin (TT)* và chuẩn độ ngay bằng *dung dịch amoni ceri nitrat 0,1 M (CĐ)* đến khi màu đỏ biến mất.

1 ml *dung dịch amoni ceri nitrat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 15,19 mg $FeSO_4$.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Phòng và điều trị thiếu máu do thiếu sắt.

Chế phẩm

Viên bao.

VIÊN NÉN SẮT (II) SULFAT

Tabellae Ferrosi sulfatis

Là viên nén bao đường chứa sắt (II) sulfat.

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 sắt (II) sulfat, $FeSO_4.7H_2O$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lấy một lượng bột viên tương đương khoảng 0,25 g sắt (II) sulfat, thêm 20 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*, lắc kỹ, lọc. Dịch lọc phải cho các phản ứng của sắt (II) và sulfat (Phụ lục 8.1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4).

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

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

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Xác định lượng sắt (II) sulfat, $FeSO_4.7H_2O$, bằng phương pháp quang phổ hấp phụ nguyên tử (Phụ lục 4.4), đo ở bước sóng 248,3 nm.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch sắt chuẩn pha loãng với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đến nồng độ thích hợp.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc và pha loãng dịch lọc với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đến nồng độ thích hợp.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng sắt (II) sulfat, $FeSO_4.7H_2O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

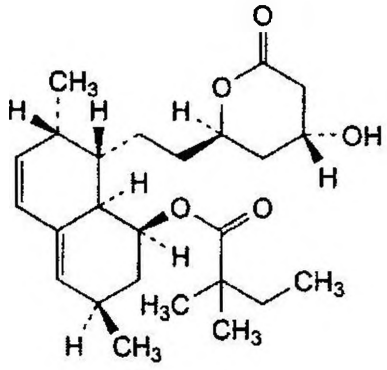
Định lượng
Cân 20 viên đã loại bỏ lớp bao, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn.
Cân chính xác một lượng bột viên tương đương khoảng 0,5 g sắt (II) sulfat cho vào bình nón 250 ml, thêm 25 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và 50 ml *nước* mới đun sôi để nguội, lắc kỹ để hòa tan. Chuẩn độ ngay bằng *dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CĐ)* với *dung dịch feroin sulfat (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 27,80 mg $FeSO_4.7H_2O$.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Bổ sung sắt, điều trị thiếu máu.

Hàm lượng thường dùng
200 mg.

SIMVASTATIN
Simvastatinum



$C_{25}H_{38}O_5$ P.t.l: 418,6

Simvastatin là (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{25}H_{38}O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.
Thực tế không tan trong nước, rất tan trong methylen chlorid, dễ tan trong ethanol 96 %.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch màu mẫu VN_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng
Từ +285° đến +300°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong *acetonitril (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 sử dụng.
Dung môi pha mẫu: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,14 % được điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric - acetonitril (40 : 60). Lọc.
Pha động A: Acetonitril - dung dịch acid phosphoric (TT) 0,1 % (tt/tt) (50 : 50).
Pha động B: Dung dịch acid phosphoric (TT) 0,1 % trong acetonitril (tt/tt).
Dung dịch thử: Hòa tan 75,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 1,0 mg simvastatin chuẩn và 1,0 mg lovastatin chuẩn (tạp chất E) trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 75,0 mg simvastatin chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg simvastatin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A, B, C, D, E, F và G) trong 5,0 ml dung môi pha mẫu.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (33 mm × 4,6 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3 µm).
Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 238 nm.
Tốc độ dòng: 3,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 5 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 - 4,5	100	0
4,5 - 4,6	100 → 95	0 → 5
4,6 - 8,0	95 → 25	5 → 75
8,0 - 11,5	25	75

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo simvastatin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (4) để xác định các pic tạp chất A, B, C, D, E + F và G.

Thời gian lưu tương đối so với pic simvastatin (thời gian lưu khoảng 2,6 min) của pic tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất E + F khoảng 0,6; tạp chất G khoảng 0,8; tạp chất B và C khoảng 2,4; tạp chất D khoảng 3,8.

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 E và pic simvastatin ít nhất là 4,0.

Giới hạn:

Tổng tạp chất E và F: Tổng diện tích pic của tạp chất E và tạp chất F không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Tổng tạp chất B và C: Tổng diện tích pic của tạp chất B và tạp chất C không được lớn hơn 1,6 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,8 %).

Tạp chất A, D, G: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,8 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

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

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

Bỏ qua tất cả các pic có diện tích không lớn hơn 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-8-[(2,2-dimethylbutanoyl)oxy]-2,6-dimethyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic (tenivastatin).

Tạp chất B:(1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-(acetyloxy)-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoat.

Tạp chất C: (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-3,7-dimethyl-8-[2-[(2*R*)-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoat.

Tạp chất D:(2*R*,4*R*)-2-[2-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-8-[(2,2-dimethylbutanoyl)oxy]-2,6-dimethyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl]ethyl]-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-4-yl(3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-8-[(2,2dimethylbutanoyl)oxy]-2,6-dimethyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoat.

Tạp chất E: Lovastatin.

Tạp chất F: (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl (2*R*)-2-methylbutanoat (epilovastatin).

Tạp chất G: (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2-dimethylbut-3-enoat.

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. Lấy 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; chân không; 60 °C; 3h).

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). Tiến hành với các điều kiện như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.

Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (3).

Tính hàm lượng phần trăm simvastatin, $C_{25}H_{38}O_5$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic simvastatin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng $C_{25}H_{38}O_5$ trong simvastatin chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng. Nếu không sử dụng chất chống oxy hóa, bảo quản trong khí nitrogen và trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chất ức chế HMG CoA reductase; thuốc điều hòa lipid máu.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN SIMVASTATIN

Tabellae Simvastatini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa simvastatin.

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 simvastatin, $C_{25}H_{38}O_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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 simvastatin 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 đệm pH 7,0.

Dung dịch đệm pH 7,0: Hòa tan 30 g *natri laurylsulfat (TT)* và 9,36 g *natri dihydrophosphat (TT)* trong 6000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 10 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.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng simvastatin chuẩn hòa tan trong môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ simvastatin trong dung dịch thử.
Định lượng dược chất hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký tương tự phần Định lượng và thể tích tiêm 20 µl.
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính lượng simvastatin, $C_{25}H_{38}O_5$, trong mỗi viên đã hòa tan dựa vào vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{25}H_{38}O_5$ trong simvastatin chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng simvastatin, $C_{25}H_{38}O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)
Xác định hàm lượng simvastatin trong mỗi viên bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với *hỗn hợp dung môi, pha động, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký, cách tiến hành* tương tự phần Định lượng.
Dung dịch thử: Cho một viên vào bình định mức dung tích 50, 100, 200 ml,... (tương ứng với viên có hàm lượng 5 mg, 10 mg, 20 mg,...), thêm hỗn hợp dung môi để hòa tan và pha loãng tới vạch bằng cùng hỗn hợp dung môi, trộn đều và lọc. Dùng dịch lọc làm dung dịch thử hoặc pha loãng bằng hỗn hợp dung môi để được dung dịch có nồng độ simvastatin khoảng 0,1 mg/ml.

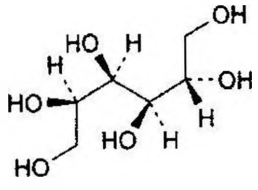
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (65 : 35). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.
Dung dịch đệm: Hòa tan 4,4 g *natri dihydrophosphat (TT)* trong 900 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 4,5 bằng *acid phosphoric (TT)* hoặc bằng *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)*, pha loãng với *nước* vừa đủ 1000 ml, lắc đều.
Hỗn hợp dung môi: Thêm 3,0 ml *acid acetic băng (TT)* vào 900 ml *nước* đựng trong cốc dung tích 1 L, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)*, trộn đều. Chuyển vào bình định mức, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml. Trộn 20 thể tích dung dịch thu được với 80 thể tích *acetonitril (TT)*. Lắc đều.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan simvastatin chuẩn trong hỗn hợp dung môi để được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 0,1 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 20 mg simvastatin cho vào bình định mức 200 ml, thêm 120 ml dung hỗn hợp dung môi, lắc, siêu âm trong 15 min, để nguội đến nhiệt độ phòng, thêm hỗn hợp dung môi vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 45 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 238 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số dung lượng *k'* không nhỏ hơn 3,0. Hiệu lực cột không nhỏ hơn 4500 đĩa lý thuyết, hệ số đối xứng của pic simvastatin nhỏ hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của pic simvastatin không quá 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng simvastatin, $C_{25}H_{38}O_5$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{25}H_{38}O_5$ trong simvastatin chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, để nơi nơi khô mát hoặc nhiệt độ phòng.

Loại thuốc
Chống tăng lipid máu.

Hàm lượng thường dùng
5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg.

SORBITOL
Sorbitolum



$C_6H_{14}O_6$ P.t.l: 182,2

Sorbitol là D-glucitol (D-sorbitol), phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_6H_{14}O_6$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng, đa hình.
Rất dễ tan trong nước, thực tế không 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.Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu và kích thước tương tự như thời gian lưu và kích thước của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
B. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml *anhydrid acetic (TT)* và 0,5 ml *pyridin (TT)* bằng cách làm

nóng, để yên 10 min. Đổ hỗn hợp trên vào 25 ml *nước*, để yên trong nước đá 2 h và lọc. Lấy tủa, kết tinh lại trong một lượng nhỏ *ethanol 96 % (TT)* và sấy khô trong chân không, điểm chảy của tủa thu được phải từ 98 °C đến 104 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Propanol - ethyl acetat - nước (70 : 20 : 10).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg sorbitol chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg manitol chuẩn, 25 mg sorbitol chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 17 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và phun *dung dịch acid 4 - aminobenzoic (TT)*. Để khô bản mỏng trong luồng không khí lạnh đến khi aceton bay hết. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 15 min. Để nguội và phun *dung dịch natri periodat 0,2 %*. Để khô bản mỏng trong luồng không khí lạnh. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 15 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1).

Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 2 vết tách rõ ràng riêng biệt.

D. Góc quay cực riêng từ +4,0° đến +7,0° tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 5,00 g chế phẩm và 6,4 g *dinatri tetraborat (TT)* trong 40 ml *nước*, để yên 1 h, thỉnh thoảng lắc, và pha loãng thành 50,0 ml bằng *nước*. Lọc nếu cần.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

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

Độ dẫn điện

Không được quá 20 $\mu S \cdot cm^{-1}$ (Phụ lục 6.10).

Hòa tan 20,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Đo độ dẫn điện của dung dịch thu được, vừa đo vừa khuấy nhẹ bằng khuấy từ.

Đường khử

Không được quá 0,2 % tính theo glucose.

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 6 ml *nước* bằng cách đun nóng nhẹ. Để nguội, thêm 20 ml *dung dịch đồng - citrat (TT)* và vài viên bi thủy tinh. Đun nóng sao cho sau 4 min thì sôi và đun sôi tiếp 3 min. Làm nguội nhanh và thêm 100 ml *dung dịch acid acetic băng 2,4 % (tt/tt)*, 20,0 ml *dung dịch iod 0,05 N (CĐ)*. Vừa lắc vừa thêm 25 ml hỗn hợp *acid hydrocloric - nước* (6 : 94). Khi tủa tan hết, chuẩn độ iod thừa bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,05 N (CĐ)* dùng 1 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* làm chỉ thị, cho vào cuối phép chuẩn độ. Thể tích *dung dịch natri thiosulfat 0,05 N (CĐ)* tiêu thụ không được ít hơn 12,8 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước đã loại khí.

Dung dịch thử: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 20 ml *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,50 g sorbitol chuẩn trong 2 ml *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 0,5 g *sorbitol (TT)* và 0,5 g *manitol (TT)* (tạp chất A) trong 5 ml *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (0,3 m × 7,8 mm) được nhồi *nhựa trao đổi cation mạnh (dạng calci) (TT)* (9 µm).

Nhiệt độ cột: 85 °C ± 1 °C.

Tốc độ dòng: 0,5 ml/min.

Detector khúc xạ kế được giữ ở nhiệt độ không đổi.

Thể tích tiêm: 20 µl

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).

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

Thời gian lưu tương đối so với sorbitol (thời gian lưu khoảng 27 min): Tạp chất C khoảng 0,6; tạp chất A khoảng 0,8; tạp chất B khoảng 1,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic sorbitol ít nhất là 2.

Giới hạn:

Tạp chất bất kỳ: 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) (2 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (3 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: D-mannitol.

Tạp chất B: D-iditol.

Tạp chất C: 4-*O*-α-D-glucopyranosyl-D-glucitol (D-maltitol).

Chì

Không được quá 0,5 phần triệu (Phụ lục 9.4.4).

Nickel
Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.10).
Hòa tan chế phẩm trong 150,0 ml hỗn hợp dung môi quy định.

Nước
Không được quá 1,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1,00 g chế phẩm.

Giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6)
Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm:
Tổng số vi sinh vật hiếu khí không được quá 10^2 CFU/g.
Nếu chế phẩm không dùng để sản xuất thuốc tiêm:
Tổng số vi sinh vật hiếu khí không được quá 10^3 CFU/g.
Tổng số nấm không được quá 10^2 CFU/g.
Không được có *Escherichia coli* và *Salmonella*.

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 4 EU/g đối với thuốc tiêm có nồng độ sorbitol thấp hơn 100 g/l và không được quá 2,5 EU/g đối với thuốc tiêm có nồng độ sorbitol bằng hoặc cao hơn 100 g/l (Phụ lục 13.2) nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp khác thích hợp để loại nội độc tố vi khuẩn.

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, dung dịch đối chiếu (1).
Tính hàm lượng phần trăm của D-sorbitol trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_6H_{14}O_6$ trong sorbitol chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Nhãn
Phải ghi nồng độ tối đa nội độc tố vi khuẩn và chế phẩm có đạt yêu cầu để sản xuất thuốc tiêm hay không.

Loại thuốc
Dùng trong các dịch truyền dinh dưỡng.
Nhuận tràng.

THUỐC BỘT SORBITOL
Pulveres Sorbitoli

Là thuốc bột chứa sorbitol.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng sorbitol, $C_6H_{14}O_6$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột trắng, vị ngọt.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Propanol - ethyl acetat - nước (70 : 20 : 10)
Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 20,0 ml bằng cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg sorbitol chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 20,0 ml bằng cùng dung môi.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 17 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và phun *dung dịch acid 4-amino-benzoic (TT).* Để khô bản mỏng trong luồng khí lạnh đến khi aceton bay hết. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 15 min. Để nguội và phun *dung dịch natri periodat 0,2 %,* để khô bản mỏng trong luồng khí lạnh. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 15 min. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với vết chính của dung dịch đối chiếu.
B. Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương khoảng 7 g sorbitol trong 10 ml *nước*. Lấy 1 ml dung dịch này, thêm 2 ml *dung dịch sắt (II) sulfat 8 % (TT)* và 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 20 % (TT),* dung dịch xuất hiện màu xanh lam chuyển dần sang xanh lục nhưng không được có tủa đục.
C. Lấy 3 ml *dung dịch pyrocatechol 10 %* mới pha, làm lạnh trong nước đá, thêm 6 ml *acid sulfuric (TT).* Thêm vào 3 ml hỗn hợp trên 0,3 ml dung dịch chế phẩm có nồng độ sorbitol khoảng 10 % trong *nước không có carbon dioxyd (TT)*, đun nóng nhẹ 30 s, có màu hồng xuất hiện.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 2,0 % (Phụ lục 9.6)
(0,5 g, sấy chân không ở 80 °C, phosphor pentoxyd, 3 h).

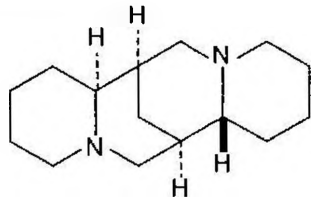
Định lượng
Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương khoảng 0,4 g sorbitol vào bình định mức 100 ml, thêm *nước* đến định mức. Lắc đều. Lấy chính xác 10 ml dung dịch trên vào bình nón 250 ml, thêm 20 ml *dung dịch natri periodat 2,14 % (TT)* và 2 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT),* đun nóng trên cách thủy đúng 15 min. Để nguội, thêm 3 g *natri hydrocarbonat (TT)* bằng cách thêm từng lượng nhỏ, thêm chính xác 25,0 ml *dung dịch natri arsenit 0,1 M (CĐ),* lắc đều và thêm 5 ml *dung dịch kali iodid 20 % (TT),* để yên 15 min. Chuẩn độ bằng *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* đến màu vàng.
Tiến hành song song với mẫu trắng trong cùng điều kiện.
1 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* tương đương với 1,822 mg $C_6H_{14}O_6$.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc nhuận tràng thẩm thấu.

Hàm lượng thường dùng
5 g.

SPARTEIN SULFAT
Sparteini sulfas



$. H_2SO_4 . 5H_2O$

$C_{15}H_{26}N_2 . H_2SO_4 . 5H_2O$ P.t.l: 422,4

Spartein sulfat là muối sulfat của dodecahydro methano-7,14 2*H*,6*H*-dipyrido[1,2-a:1',2'-e][diazocin-1,5]-(7*S*,7*aR*, 14*S*,14*aS*), phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{15}H_{28}O_4N_2S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Tinh thể không màu. Dễ tan trong nước và ethanol 96 %, thực tế không tan trong ether.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: C, D, E.
Nhóm II: A, B, E.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của spartein sulfat chuẩn.
B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.
C. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước.
D. Hòa tan 1 g chế phẩm trong 10 ml *nước*. Thêm 1 ml *dung dịch thủy ngân (II) clorid 5 % (TT)* vào 5 ml dung dịch trên, không tạo thành tủa. Thêm từng giọt, vừa thêm vừa lắc mạnh 0,5 ml *acid hydrocloric (TT)*, tủa xuất hiện. Thêm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 N (TT)* vào phần dung dịch còn lại, tạo thành một lớp đục như sữa, đun nóng nhẹ trong cách thủy sẽ tụ lại thành từng giọt dầu nhỏ trên bề mặt.
E. Chế phẩm cho phản ứng của sulfat (Phụ lục 8.1).

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 50,0 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 phải từ 3,0 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng
Từ -26° đến -30°, 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 lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G*.
Dung môi khai triển: *Diethylamin - ethyl acetat - cyclohexan* (5 : 25 : 70).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,1 g spartein sulfat chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100 ml bằng *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 5 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10 ml bằng *methanol (TT)*.
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. Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong vòng 5 min, sau đó để bản mỏng nguội. Phun lên bản mỏng *dung dịch kali iodobismuthat (TT)* tới khi xuất hiện các vết. Trên sắc ký đồ thu được với dung dịch thử không được có bất cứ vết phụ nào ngoài vết chính có màu đậm hơn vết chính của sắc ký đồ thu được với dung dịch đối chiếu (2) và chỉ cho phép một vết có thể đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ thu được với dung dịch đối chiếu (3).

Mất khối lượng do làm khô
Từ 19,5 % đến 22,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,0 g; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 1).
Dùng cắn thu được trong phép thử Mất khối lượng do làm khô.

Định lượng
Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 30 ml *acid acetic khan (TT)*. Thêm 1 ml *anhydrid acetic (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 33,24 mg $C_{15}H_{28}O_4N_2S$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Trợ tim.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM SPARTEIN SULFAT
Injectio Sparteini sulfatis

Là dung dịch vô khuẩn của spartein sulfat 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 của spartein sulfat, $C_{15}H_{26}N_2.H_2SO_4.5H_2O$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Diethylamin - ethyl acetat - cyclohexan (5 : 25 : 70)
Dung dịch thử: Làm bay hơi một thể tích chế phẩm tương đương khoảng 0,1 g spartein sulfat, hòa tan cắn trong *methanol (TT)* vừa đủ 5 ml.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,1 g spartein sulfat chuẩn trong *methanol (TT)* vừa đủ 5 ml.
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 khoảng 15 cm. Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 5 min. Để nguội và phun *dung dịch kali iodobismuthat (TT)* tới khi xuất hiện các vết. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử phải tương đương với vết chính của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.
B. Làm bay hơi một thể tích chế phẩm tương đương khoảng 1 g spartein sulfat, hòa tan cắn trong 10 ml *nước*. Thêm 1 ml *dung dịch thủy ngân (II) clorid (TT)* vào 5 ml dung dịch trên, không tạo thành tủa. Thêm từng giọt vừa thêm vừa lắc mạnh 0,5 ml *acid hydrocloric (TT)*, tủa xuất hiện. Thêm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)* vào phần dung dịch còn lại, tạo thành một lớp đục như sữa, đun nóng nhẹ trong cách thủy sẽ tụ lại thành từng giọt dầu nhỏ trên bề mặt.
C. Chế phẩm cho phản ứng của sulfat (Phụ lục 8.1).

pH
3,0 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

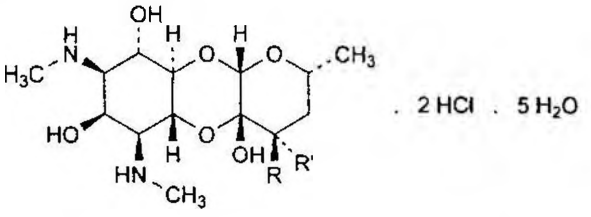
Định lượng
Lấy chính xác một lượng chế phẩm tương đương khoảng 0,5 g spartein sulfat cho vào một bình gạn, thêm 8 ml *amoniac (TT)*. Chiết 4 lần bằng *ether (TT)*, mỗi lần 20 ml. Lọc dịch chiết ether qua một phễu có miếng bông nhỏ, trên có khoảng 2 g *natri sulfat khan (TT)*. Rửa phễu bằng 10 ml *ether (TT)*. Tập trung dịch chiết và dịch rửa, làm bốc hơi ether trên cách thủy đến khi còn khoảng 10 ml thì làm khô bằng một luồng không khí. Hòa cắn với 20 ml *ethanol 90 %*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)*, dùng *dung dịch đỏ methyl (TT)* làm chỉ thị. Song song làm một mẫu trắng trong cùng điều kiện.
1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 0,04224 g $C_{15}H_{26}N_2.H_2SO_4.5H_2O$.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Trợ tim.

Hàm lượng thường dùng
Dung dịch tiêm 5 %.

SPECTINOMYCIN HYDROCLORID
Spectinomycini hydrocloridum



$C_{14}H_{24}N_2O_7.2HCl.5H_2O$ P.t.l: 495,35

Spectinomycin hydroclorid là (2*R*,4a*R*,5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,9*S*,9a*R*,10a*S*)4a,7,9-trihydroxy-2-methyl-6,8-bis(methylamino)-decahydro-4*H*-pyrano[2,3-*b*][1,4]benzodioxin-4-on dihydroclorid pentahydrat (spectinomycin dihydroclorid pentahydrat). Chế phẩm phải chứa ít nhất 603 µg spectinomycin ($C_{14}H_{24}N_2O_7$) trong 1 mg.

Tính chất
Bột màu trắng hay gần như trắng, ít hút ẩm. Dễ tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính
Phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của spectinomycin hydroclorid chuẩn (không sấy mẫu trước khi đo).

pH
Từ 3,8 đến 5,6 (Phụ lục 6.2).
Dùng chế phẩm nồng độ 10 mg/ml để đo.

Nước
Từ 16,0 % đến 20,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,100 g chế phẩm.

Tro sulfat
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm. Cắn sau khi đốt cháy được làm ẩm bằng 2 ml *acid nitric (TT)* và 5 giọt *acid sulfuric (TT)*.

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,09 EU/mg (Phụ lục 13.2).
Nếu chế phẩm dùng để sản xuất thuốc tiêm mà trong quy trình không có giai đoạn tiến hành loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

Thử vô khuẩn

Tiến hành thử theo phương pháp màng lọc (Phụ lục 13.7). Nếu trên nhãn ghi vô khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử này.

Định lượng

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan *triphenylantimony* trong *dimethylformamid (TT)* để được dung dịch có nồng độ 2 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 30 mg spectinomycin hydroclorid chuẩn vào bình nón 25 ml có nắp. Thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội và 1,0 ml *hexamethyldisilazan (TT)*, để trong 1 h và thỉnh thoảng lắc.

Dung dịch thử: Tiến hành như dung dịch chuẩn, thay spectinomycin hydroclorid chuẩn bằng chế phẩm.

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh kích thước (60 cm × 3 mm) được nhồi *diatomit đã được silan hóa dùng cho sắc ký* được tẩm 5 % *poly[methyl(95)phenyl(5)]siloxan.*

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký.

Tốc độ dòng: 45 ml/min.

Nhiệt độ: Cột 190 °C, detector 220 °C, buồng tiêm 215 °C.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa các pic chính ít nhất là 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của tỷ lệ pic đáp ứng (R_s) từ 6 lần tiêm lặp lại của dung dịch chuẩn không được lớn hơn 3,5 %.

Tính tỷ lệ đáp ứng của pic spectinomycin và pic chuẩn nội trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (R_u) và tỷ lệ này trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (R_s).

Tính hàm lượng $C_{14}H_{24}N_2O_7$ (µg) trong chế phẩm theo công thức sau:

$$P(W_s)(R_u/R_s)$$

Trong đó:

P là hàm lượng của spectinomycin hydroclorid chuẩn (µg/mg);

W_s là khối lượng của spectinomycin hydroclorid chuẩn đã dùng trong dung dịch chuẩn (mg).

Bảo quản

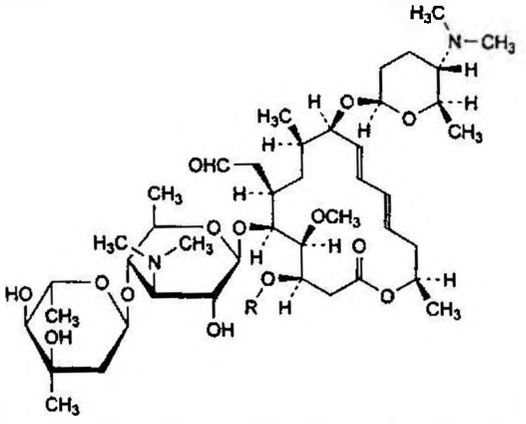
Trong bao bì kín. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì phải bảo quản trong đồ đựng kín và vô khuẩn.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh.

SPIRAMYCIN

Spiramicinum



Thành phần	R	Công thức phân tử	Phân tử lượng
Spiramycin I	H	$C_{43}H_{74}N_2O_{14}$	843,1
Spiramycin II	$COCH_3$	$C_{45}H_{76}N_2O_{15}$	885,1
Spiramycin III	$CO\text{-}CH_2\text{-}CH_3$	$C_{46}H_{78}N_2O_{15}$	899,1

Spiramycin là một kháng sinh nhóm macrolid được tạo ra khi nuôi cấy các chủng vi khuẩn *Streptomyces ambofaciens* hoặc thu được bằng các phương pháp khác. Thành phần chính là (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-6-[[3,6-dideoxy-4-*O*-(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)-3-(dimethylamino)-β-D-glucopyranosyl] oxy]-4-hydroxy-5-methoxy-9,16-dimethyl-7-(2-oxoethyl)-10-[[2,3,4,6-tetradeoxy-4-(dimethylamino)-D-*erythro*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclohexadeca-11,13-dien-2-on (spiramycin I, p.t.l: 843). Ngoài ra còn có spiramycin II (4-*O*-acetylspiramycin I) và spiramycin III (4-*O*-propanoylspiramycin I). Hoạt lực không ít hơn 4100 IU trong 1 mg, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc hơi ngà vàng, hút ẩm nhẹ. Khó tan trong nước, dễ tan trong aceton, trong ethanol 96 % và trong methanol.

Định tính

A. Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng tiếp 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *methanol (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 220 nm đến 350 nm có một cực đại ở 232 nm. Độ hấp thụ riêng ở cực đại này là khoảng 340.

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

Bản mỏng: Silica gel G (TT).

Dung môi khai triển: Isopropanol - dung dịch amoni acetat 15 % đã điều chỉnh đến pH 9,6 bằng dung dịch natri hydroxyd 40 % - ethyl acetat (4 : 8 : 9). Trộn đều, để yên cho tách lớp và sử dụng lớp trên.

Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40 mg spiramycin chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 40 mg erythromycin A chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 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 15 cm. Lấy bản mỏng ra để bay hơi hết dung môi ngoài không khí. Phun *dung dịch anisaldehyd trong ethanol (TT)* và sấy bản mỏng ở 110 °C trong 5 min. Vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử 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). Nếu trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử xuất hiện một hoặc hai vết khác có giá trị R_f hơi cao hơn giá trị R_f của vết chính, những vết này phải tương ứng về vị trí và màu sắc với các vết phụ trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) và khác biệt với các vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2).
C. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)* và thêm 25 ml *nước*. Điều chỉnh dung dịch đến pH 8 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 50 ml bằng *nước*. Thêm vào 5 ml dung dịch thu được 2 ml hỗn hợp gồm 1 thể tích *nước* và 2 thể tích *acid sulfuric (TT)*, màu nâu xuất hiện.

pH

Hoà tan 0,5 g chế phẩm trong 5 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 100 ml với *nước không có carbon dioxyd (TT)*. pH của dung dịch thu được từ 8,5 đến 10,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

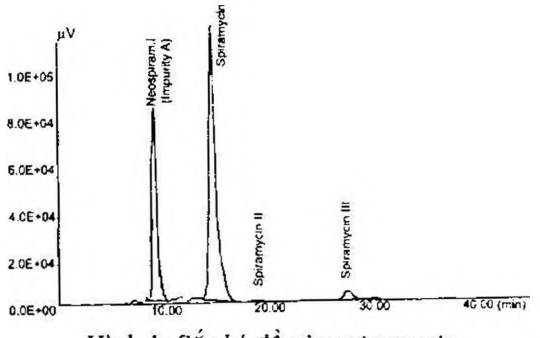
Từ -80 ° đến -85 °, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *dung dịch acid acetic 0,2 M (TT)* và pha loãng với cùng dung môi thành 50,0 ml để thử.

Thành phần

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Không ít hơn 80,0 % spiramycin I, không quá 5,0 % spiramycin II và không quá 10,0 % spiramycin III; tổng hàm lượng spiramycin I, spiramycin II và spiramycin III không ít hơn 90,0 %, các hàm lượng này đều tính theo chế phẩm đã làm khô.
Pha động, các dung dịch sắc ký và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan. Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).
Tính toán hàm lượng phần trăm các thành phần dựa trên hàm lượng các thành phần spiramycin I, spiramycin II và spiramycin III của chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch sắc ký ngay trước khi sử dụng.
Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm pH 2,2 có chứa natri perclorat 0,93 % (30 : 70).
Dung môi hòa mẫu: Hỗn hợp *acetonitril - nước* (3 : 7).
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong dung môi hòa mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg spiramycin chuẩn trong dung môi hòa mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng dung môi hòa mẫu.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng dung môi hòa mẫu.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg spiramycin chuẩn trong 25 ml pha động, sau đó đốt nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 30 min.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm), diện tích bề mặt riêng 350 m^2/g và khoảng cách giữa các hạt là 0,01 µm.
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 232 nm.
Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch đối chiếu (2). Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trong sắc ký đồ ít nhất bằng 50 % thang đo.
Tiêm dung dịch đối chiếu (3) và dung dịch đối chiếu (4). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) không có pic nào có thời gian lưu tương đối so với pic spiramycin I là khoảng 1,1 và trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic tạp chất A (neospiramycin I) (được rửa giải lần đầu) và spiramycin I (rửa giải trong khoảng 13 min đến 17 min) ít nhất là 6,3. Nếu cần thiết, điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động (tăng nồng độ này để giảm thời gian lưu hoặc giảm nồng độ này để tăng thời gian lưu).
Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2). Ghi lại sắc ký đồ của dung dịch thử trong một khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của spiramycin I.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử:



Hình 1: Sắc ký đồ của spiramycin

Diện tích của bất kỳ pic nào ngoài các pic của spiramycin I, II, III, không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (2 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính trong sắc ký đồ thu được của 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 6. 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 3,5 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 80 °C; áp suất không quá 670 Pa; phosphor pentoxyd; 6 h).

Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.8, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng
Tiến hành theo "Xác định hoạt lực kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục 13.9). Dùng phương pháp khuyếch tán; chủng chỉ thị: *Bacillus subtilis* ATCC 6633; dung môi: *methanol (TT)*; chất hòa loãng: dung dịch đệm số 2; môi trường: môi trường số 1 được điều chỉnh đến pH 8,0 ± 0,1; khoảng nồng độ của dung dịch đem thử: 40 IU/ml đến 160 IU/ml; nhiệt độ ủ: 32 °C đến 35 °C.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Thuốc kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN SPIRAMYCIN
Tabellae Spiramycini

Là viên nén bao phim chứa spiramycin.
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 spiramycin, phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Hòa một lượng bột viên đã nghiền mịn chứa khoảng 400 000 IU spiramycin trong 100 ml *methanol (TT)*, lọc. Hút 1 ml dịch lọc pha loãng thành 100 ml bằng *methanol (TT)*. Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở dải sóng từ 220 nm đến 350 nm có cực đại hấp thụ tại bước sóng 232 nm.
B. Hòa một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 2 000 000 IU spiramycin trong 10 ml *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)*, thêm 25 ml *nước*, lắc đều và lọc. Điều chỉnh dịch lọc đến pH 8 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* và pha loãng với *nước* thành 50 ml. Thêm vào 5 ml dung dịch này 2 ml hỗn hợp *nước - acid sulfuric* (1 : 2), xuất hiện màu nâu.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Isopropanol - dung dịch amoni acetat 15 % đã điều chỉnh về pH 9,6 bằng *dung dịch natri hydroxyd 40 % - ethyl acetat* (4 : 8 : 9). Trộn đều hỗn hợp, để yên tách lớp và sử dụng lớp trên.
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 160 000 IU spiramycin với 10 ml *methanol (TT)*, lọc.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch 0,4 % spiramycin chuẩn trong *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch 0,4 % erythromycin A chuẩn trong *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô tự nhiên ở nhiệt độ phòng. Sau đó phun lên bản mỏng *dung dịch anisaldehyd trong ethanol (TT)*, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 5 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 (1) về vị trí, màu sắc, kích thước và phải khác với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

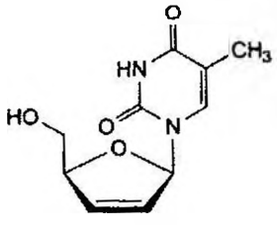
Định lượng
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 400 000 IU spiramycin vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm 15 min, để nguội đến nhiệt độ phòng, thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều, ly tâm lấy dịch trong. Tiến hành định lượng theo chuyên luận "Xác định hoạt lực kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục13.9)

Bảo quản
Trong bao bì kín, bảo quản nơi thoáng mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
375 000 IU; 1 500 000 IU; 3 000 000 IU.

STAVUDIN
Stavudinum



$C_{10}H_{12}N_2O_4$ P.t.l: 224,2

Stavudin là 1-(2,3-dideoxy-β-D-*glycero*-pent-2-enofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{10}H_{12}N_2O_4$ tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột trắng hay gần như trắng, đa hình. Tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 % và khó tan trong methylen clorid.

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 stavudin chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại của mẫu thử khác với phổ hồng ngoại của stavudin chuẩn thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và stavudin chuẩn trong *ethanol khan (TT)*, bốc hơi tới cắn rồi tiến hành ghi lại phổ mới của cắn.

B. Góc quay cực riêng phải từ -39,5° đến -45,9°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch được pha ngay trước khi dùng hoặc phải bảo quản ở 2 °C đến 8 °C đến khi dùng.

Pha động A: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - dung dịch amoni acetat 0,077 % (35 : 965).

Pha động B: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - dung dịch amoni acetat 0,077 % (25 : 75).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 20,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg stavudin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất từ A đến H) trong *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 2 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 - 10	100	0
10 - 20	100 → 0	0 → 100
20 - 30	0	100

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo stavudin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống để xác định các tạp chất từ A đến H.

Thời gian lưu tương đối so với stavudin (thời gian lưu khoảng từ 9,5 min đến 12,5 min): tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất B khoảng 0,50; tạp chất C khoảng 0,53; tạp chất E khoảng 1,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3):

Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất C và H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất C và pic tạp chất B.

Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất E và H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất E và pic stavudin.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với 0,7.

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

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

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (thymin).

Tạp chất B: 1-(2-deoxy-β-D-*threo*-pentofuranosyl)-5-methyl pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (3'-epithymidin).

Tạp chất C: 1-(2-deoxy-β-D-*erythro*-pentofuranosyl)-5-methyl pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (thymidin).

Tạp chất D: 1-[(2*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]-5-methyl pyrimidin-2,4(1*H*.3*H*)-dion.

Tạp chất E: 1-(2,3-dideoxy-α-D-*glycero*-pent-2-enofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion(stavudin anomer a).

Tạp chất F: 1-(3,5-anhydro-2-deoxy-β-D-*threo*-pentofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Tạp chất G: 5'-*O*-[[(2*S*,5*R*)-5-(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydro pyrimidin-1(2*H*)-yl)-2,5-dihydrofuran-2-yl]methyl]-3'-epithymidin.

Tạp chất H: 1-[2-deoxy-5-*O*-(1-methylethyl)-β-D-*erythro*-pento furanosyl]-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Nước

Không được quá 0,5 % (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). Các dung dịch được pha ngay trước khi dùng hoặc phải bảo quản ở 2 °C đến 8 °C đến khi dùng.

Pha động: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - dung dịch amoni acetat 0,077 % (5 : 95).

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg stavudin chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg *thymin (TT)* và 7,5 mg *thymidin (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *nước*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (3,3 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm).
Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 0,7 ml/min.
Thể tích tiêm: 25 µl.
Cách tiến hành:
Thời gian lưu của stavudin từ 2,8 min đến 5,0 min.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), Hệ số đối xứng của pic stavudin không được quá 1,6. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của thymin với pic của thymidin ít nhất là 3,5.
Tính hàm lượng của $C_{10}H_{12}N_2O_4$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic stavudin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{10}H_{12}N_2O_4$ trong stavudin chuẩn.

Bảo quản
Tránh ánh sáng và ẩm.

Loại thuốc
Kháng HIV.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN STAVUDIN
Tabellae Stavudini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa stavudin.
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 stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn, tương ứng với khoảng 0,05 g stavudin, với 100 ml *nước*, lọc và pha loãng 5 ml dịch lọc thành 50 ml với *nước*. Tiếp tục pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 25 ml bằng *nước*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở dải bước sóng từ 200 nm đến 300 nm phải phù hợp với phổ của dung dịch stavudin chuẩn có nồng độ tương đương, trong cùng dung môi.
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 stavudin 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 hydrocloric 0,01 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, lấy một phần dịch hòa tan, lọc.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng stavudin chuẩn và hòa tan trong môi trường hòa tan để thu được một dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ stavudin trong dung dịch thử.
Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Định lượng.
Tính hàm lượng lượng stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, hòa tan từ mỗi viên dựa vào diện tích pic stavudin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{12}N_2O_4$ trong stavudin chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hoà tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: *Dung dịch amoni acetat 0,1 M.*
Pha động B: *Acetonitril (TT).*
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng stavudin chuẩn và thymin chuẩn trong *nước* để thu được dung dịch có nồng độ stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, khoảng 0,2 mg/ml và nồng độ thymin khoảng 0,2 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên đã nghiền mịn, tương ứng với khoảng 50 mg stavudin, vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml *nước* và lắc siêu âm 10 min. Pha loãng bằng *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều và lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 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	95	5
5	95	5
25	20	80
30	20	80
31	95	5
35	95	5

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột tính theo pic stavudin và pic thymin không được dưới 7000; hệ số đối xứng của pic stavudin và pic thymin không được lớn hơn 2,0.
Tiến hành sắc ký đối với dung dịch thử và ghi lại sắc đồ.
Hàm lượng các tạp chất nếu có trên sắc ký đồ của dung dịch thử được tính theo phương pháp chuẩn hóa (Phụ lục 5).
Giới hạn:
Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với thymin không được lớn hơn 3,0 %; diện tích của bất kỳ pic nào trừ pic chính và pic thymin đều không được lớn hơn 0,5 % và tổng diện tích của tất cả các pic trừ pic chính không được lớn hơn 4,0 %. Bỏ qua các pic của dung môi và pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 %.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - dung dịch amoni acetat 0,1 M (5 : 95).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng stavudin chuẩn trong *nước* để thu được dung dịch có nồng độ stavudin khoảng 0,2 mg/ml.
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 ứng với khoảng 50 mg stavudin, vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml *nước* và lắc siêu âm 10 min. Pha loãng bằng *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều và lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc với *nước* vừa đủ 25,0 ml.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 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 với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột tính theo pic stavudin không được nhỏ hơn 3000; hệ số đối xứng của pic stavudin không được lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic stavudin 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 stavudin, $C_{10}H_{12}N_2O_4$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic stavudin thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{12}N_2O_4$ trong stavudin chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng HIV.

Hàm lượng thường dùng
30 mg và 40 mg.

STEARYL ALCOL
Alcohol stearylicus

Stearyl alcol là hỗn hợp các alcol rắn chủ yếu là octadecan-1-ol ($C_{18}H_{38}O$) của động vật hoặc thực vật, phải chứa không dưới 95,0 % $C_{18}H_{38}O$ (p.t.l: 270,5).

Tính chất
Hạt, khối hay vảy nhờn màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong ethanol 96 %. Khi đun chảy hòa lẫn được với dầu béo, parafin lỏng và mỡ cừu nóng chảy.

Định tính
Trong mục Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương tự thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (2).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong 20 ml *ethanol 96 % (TT)* sôi. Để nguội. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch màu mẫu N_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Nhiệt độ nóng chảy
Từ 57 °C đến 60 °C (Phụ lục 6.7).

Chỉ số acid
Không được quá 1,0 (Phụ lục 7.2).

Chỉ số hydroxyl
Từ 197 đến 217 (Phụ lục 7.4, phương pháp A).

Chỉ số iod
Không được quá 2,0 (Phụ lục 7.5, phương pháp A).
Hòa tan 2,00 g chế phẩm trong *methylen clorid (TT)* (đun nóng nếu cần) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Chỉ số xà phòng hóa
Không được quá 2,0 (Phụ lục 7.7).

Định lượng
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 50 mg *cetyl alcol (TT)* trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 50 mg stearyl alcol chuẩn trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Dung dịch chuẩn (3): Trộn 1 ml dung dịch chuẩn (1) và 1 ml dung dịch chuẩn (2) và pha loãng thành 10 ml bằng *ethanol 96 % (TT).*
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (30 m × 0,32 mm) được phủ pha tĩnh là *poly(dimethyl)siloxan (TT)* (1 µm).
Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí.*

Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Tỉ lệ chia dòng: 1 : 100.
Detector ion hóa ngọn lửa.
Nhiệt độ:

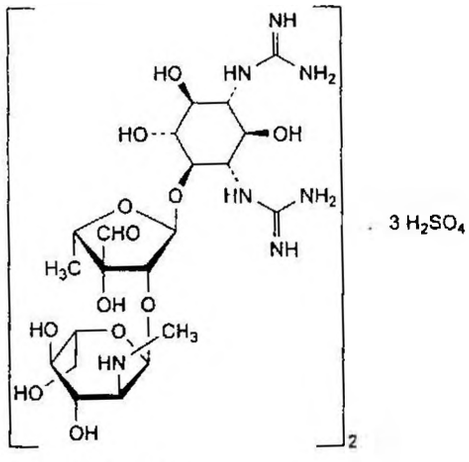
	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 20	150 → 250
	20 - 40	250
Buồng tiêm		250
Detector		250

Thể tích tiêm: 1 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch chuẩn (2) và (3).
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (3), độ phân giải giữa pic cetyl alcol và pic stearyl alcol ít nhất là 5,0.
Tính hàm lượng phần trăm của $C_{18}H_{38}O$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (2) và hàm lượng của $C_{18}H_{38}O$ trong stearyl alcol chuẩn.

Bảo quản
Bao bì kín, tránh ánh sáng

Loại thuốc
Tá dược.

STREPTOMYCIN SULFAT
Streptomycini sulfas



$(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2.3H_2SO_4$ P.t.l: 1457,0

Streptomycin sulfat là bis[*N,N'*-bis(aminoiminomethyl)-4-*O*-[5-deoxy-2-*O*-[2-deoxy-2-(methylamino)-α-L-glucopyranosyl]-3-*C*-formyl-α-L-lyxofuranosyl]-D-streptamin] trisulfat, thu được từ nuôi cấy chủng *Streptomyces griseus* hoặc được điều chế bằng các phương pháp khác. Có thể cho thêm chất ổn định. Hoạt lực không được dưới 720 IU/mg, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Sản xuất
Streptomycin sulfat được sản xuất bằng phương pháp đã được thiết lập để loại bỏ hoặc giảm đến mức tối thiểu chất hạ huyết áp. Phương pháp sản xuất này phải được đánh giá để chứng tỏ rằng chế phẩm nếu được thử phải đạt yêu cầu của phép thử sau đây:
Độc tính bất thường (Phụ lục 13.5)
Tiêm vào mỗi chuột nhắt 0,5 ml dung dịch có chứa 1 mg chế phẩm trong nước cất pha tiêm.

Tính chất
Bột màu trắng hoặc gần như trắng, dễ hút ẩm. Rất tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol.

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*, để yên trong 1 h và thỉnh thoảng lắc nhẹ nhàng, điều chỉnh đến pH 7 bằng cách thêm từ từ *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* trong khi tiếp tục lắc, 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 7,0 %.
Thuốc thử hiện màu: Hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch 1,3-dihydroxynaphtalen 0,2 % trong ethanol 96 % (TT)* và *dung dịch acid sulfuric 46 %* (kl/tt).
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 10 ml *nước*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg streptomycin sulfat chuẩn trong 10 ml *nước*.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg kanamycin monosulfat chuẩn, 10 mg neomycin sulfat chuẩn và 10 mg streptomycin sulfat chuẩn trong 10 ml *nước*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm. Làm khô bản mỏng bằng một luồng không khí nóng, phun thuốc thử hiện màu, sấy bản mỏng ở 150 °C trong khoảng 5 min đến 10 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 (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho ba vết tách ra rõ ràng.
B. Hòa tan 5 mg đến 10 mg chế phẩm trong 4 ml *nước*, thêm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Đun nóng trong cách thủy 4 min. Thêm hơi dư *dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT)* và 0,1 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*, màu tím tạo thành.
C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 2 ml *nước*, thêm 1 ml *dung dịch 1-naphtol (TT)*. Thêm 2 ml hỗn hợp đồng thể tích *dung dịch natri hypoclorit mạnh (TT)* và *nước*. Màu đỏ tạo thành.
D. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 5 ml *nước*, thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*. Đun nóng trong cách thủy 2 min. Thêm 2 ml dung dịch có chứa 0,5 % *1-naphtol (TT)* trong *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và đun nóng trong cách thủy 1 min, màu vàng nhạt tạo thành.

E. Chế phẩm phải cho các phản ứng của ion sulfat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*.

Dung dịch S có màu không được đậm hơn màu mẫu số 3 của dãy dung dịch màu đối chiếu phù hợp nhất (Phụ lục 9.3; phương pháp 2). Để dung dịch S ở nhiệt độ khoảng 20 °C và tránh ánh sáng trong 24 h. Dung dịch không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu số II (Phụ lục 9.2).

pH

Từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Methanol

Không được quá 0,3 %.

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 12,0 mg *methanol (TT)* thành 100 ml bằng *nước*.

Điều kiện sắc ký:

Cột sắc ký (1,5 m đến 2,0 m × 2 mm đến 4 mm) được nhồi pha tĩnh là *ethylvinylbenzen-divinylbenzen copolymer* (150 µm đến 180 µm).

Khí mang là nitrogen dùng cho sắc ký với tốc độ dòng 30 ml/min đến 40 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ cột trong khoảng 120 °C đến 140 °C, nhiệt độ buồng tiêm và nhiệt độ detector cao hơn nhiệt độ cột ít nhất 50 °C.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu vào cột sắc ký, ghi lại sắc ký đồ. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic tương ứng với methanol không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Streptomycin B

Không được quá 3,0 %.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - methanol - toluen (25 : 25 : 50).

Thuốc thử hiện màu: Hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch 1,3-dihydroxynaphtalen 0,2 % trong ethanol 96 %* và *dung dịch acid sulfuric 20 % (tt/tt)*. Thuốc thử chỉ pha ngay trước khi dùng.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong hỗn hợp mới pha *acid sulfuric - methanol* (3 : 97) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi. Đun hồi lưu trong 1 h, làm nguội, tráng sinh hàn hồi lưu với *methanol (TT)* và pha loãng thành 20 ml với *methanol (TT)* (dung dịch 1,0 %).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 36 mg *manose (TT)* trong 5 ml hỗn hợp *acid sulfuric - methanol* (3 : 97) mới pha. Đun hồi lưu trong 1 h, làm nguội, tráng sinh hàn hồi lưu bằng *methanol (TT)* và pha loãng thành 50 ml bằng *methanol (TT)*. Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 50 ml với *methanol (TT)*. Dung dịch thu được chứa một lượng tương đương 0,03 % streptomycin B (1 mg manose tương đương với 4,13 mg streptomycin B).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 13 cm đến 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí, phun bản mỏng với thuốc thử hiện màu, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 5 min. Trên sắc ký đồ dung dịch thử, vết tương ứng với streptomycin B không được đậm hơn vết thu được từ dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 7,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 60 °C; phosphor pentoxyd; áp suất không quá 0,1 kPa; 24 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Sulfat

Phải từ 18,0 % đến 21,5 %, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 100 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 11 bằng *amoniac (TT)*. Thêm 10,0 ml *dung dịch bari clorid 0,1 M (CĐ)* và khoảng 0,5 mg *đỏ tía phtalein (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)*, thêm 50 ml *ethanol 96 % (TT)* khi dung dịch bắt đầu chuyển màu và tiếp tục chuẩn độ cho đến hết màu xanh tím. Song song tiến hành với mẫu trắng.

1 ml *dung dịch bari clorid 0,1 M (CĐ)* tương đương với 9,606 mg sulfat (SO_4).

Phép thử đo màu

Sấy khô chế phẩm và streptomycin sulfat chuẩn ở 60 °C, với *phosphor pentoxyd (TT)*, trong chân không có áp suất không quá 0,1 kPa trong 24 h. Hòa tan 0,100 g chế phẩm đã sấy khô trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Tương tự chuẩn bị dung dịch đối chiếu với 0,100 g streptomycin sulfat chuẩn đã sấy khô. Hút chính xác 5,0 ml mỗi dung dịch cho vào hai bình định mức riêng biệt dung tích 25 ml; lấy 5,0 ml *nước* vào một bình định mức dung tích 25 ml khác. Thêm vào mỗi bình 5,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (CĐ)* và đun nóng trong cách thủy chính xác 10 min. Làm nguội trong nước đá trong chính xác 5 min. Thêm 3 ml *dung dịch sắt (III) amoni sulfat 1,5 %* trong *dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT)*. Thêm *nước* vừa đủ đến vạch, trộn đều. Chính xác 20 min sau khi thêm sắt (III) amoni sulfat, đo độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu tại bước sóng 525 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 2 cm, dùng dung dịch được chuẩn bị với 5 ml *nước* làm mẫu trắng. Độ hấp thụ của dung dịch thử không được nhỏ hơn 90,0 % độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,25 EU/mg (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm được dùng để pha thuốc tiêm mà không áp dụng các biện pháp loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

Định lượng
Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật (Phụ lục 13.9).

Bảo quản
Trong bao bì kín. Nếu chế phẩm là vô khuẩn, bảo quản trong bao bì vô khuẩn, đảm bảo vô khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm aminoglycosid; chống lao.

Chế phẩm
Bột pha tiêm.

BỘT PHA TIÊM STREPTOMYCIN
Streptomycini pro injectione

Bột pha tiêm streptomycin là bột vô khuẩn của streptomycin sulfat đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chỉ pha với "nước vô khuẩn để tiêm" ngay trước khi dùng.
Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng streptomycin, $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$, trong chế phẩm phải từ 95,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột màu trắng hoặc gần như trắng.

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*, để yên trong 1 h và thỉnh thoảng lắc nhẹ, điều chỉnh pH đến 7,0 bằng cách vừa thêm từ từ *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* vừa lắc, thêm 30 g *silica gel H (TT)*, trộn đều để được hỗn dịch đồng nhất. Tráng bản mỏng dày 0,75 mm từ hỗn dịch thu được. Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 1 h, để nguội và sử dụng ngay.
Dung môi khai triển: *Dung dịch kali dihydrophosphat 7 %.*
Thuốc thử hiện màu: Hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch 1,3-dihydroxynaphtalen 0,2 % trong ethanol 96 %* và *dung dịch acid sulfuric 46 %.*
Dung dịch thử: Pha một lượng bột chế phẩm trong *nước* để có nồng độ streptomycin khoảng 0,08 %.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch streptomycin sulfat chuẩn 0,1 %.
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa kanamycin monosulfat chuẩn, neomycin sulfat chuẩn và streptomycin sulfat chuẩn trong nước, nồng độ mỗi chất là 0,1 %.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm. Làm khô bản mỏng bằng một luồng không khí ấm, phun thuốc thử hiện màu, sấy bản mỏng ở 150 °C trong khoảng 5 min đến 10 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 (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho ba vết tách ra rõ ràng.
B. Hòa tan 5 mg đến 10 mg bột thuốc trong 4 ml *nước*, thêm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Đun nóng trong cách thủy 4 min. Thêm hơi dư *dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT)* và 0,1 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*, màu tím tạo thành.
C. Chế phẩm phải có phản ứng đặc trưng của ion sulfat (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm
Dung dịch chế phẩm chứa 25 % streptomycin có pH từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 7,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,0 g, 60 °C, phosphor pentoxyd, áp suất không quá 0,1 kPa, 24 h).

Streptomycin B
Không được quá 3 %.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G.*
Dung môi khai triển: *Acid acetic băng -methanol - toluen* (25 : 25 : 50).
Thuốc thử hiện màu: Hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch 1,3-dihydroxynaphtalen 0,2 % trong ethanol 96 %* và *dung dịch acid sulfuric 20 % (tt/tt)*. Thuốc thử chỉ pha ngay trước khi dùng.
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm có chứa khoảng 0,16 g streptomycin trong hỗn hợp *acid sulfuric - methanol* (3 : 97) mới pha và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi. Đun hồi lưu trong 1 h, làm nguội, tráng sinh hàn với *methanol (TT)* và pha loãng thành 20 ml với *methanol (TT)* (dung dịch 1 %).
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 36 mg *manose (TT)* trong 5 ml hỗn hợp *acid sulfuric - methanol* (3 : 97) mới pha. Đun hồi lưu trong 1 h, làm nguội, tráng sinh hàn bằng *methanol (TT)* và pha loãng thành 50 ml bằng *methanol (TT)*. Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 50 ml với *methanol (TT)*. Dung dịch thu được chứa một lượng tương đương 0,03 % streptomycin B (1 mg manose tương đương với 4,13 mg streptomycin B).
Cách tiến hành:
Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí, phun thuốc thử hiện màu, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 5 min. Trên sắc ký đồ dung dịch thử, vết tương ứng với streptomycin B không được đậm hơn vết thu được từ dung dịch đối chiếu.

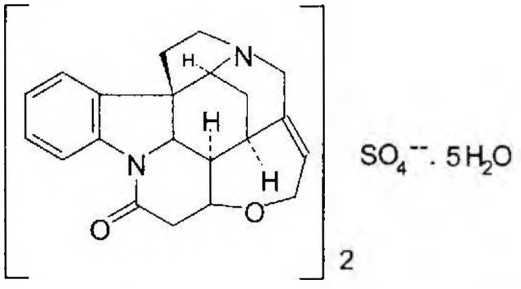
Nội độc tố vi khuẩn
Tiến hành thử theo chuyên luận "Phép thử nội độc tố vi khuẩn" (Phụ lục 13.2).
Hòa tan một lượng chế phẩm trong nước BET để thu được dung dịch có nồng độ streptomycin 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 2,5 EU/ml. Giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

Định lượng
Cân nhanh thuốc trong 20 lọ, tính khối lượng trung bình của thuốc trong lọ và trộn đều nhanh. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng khoảng 0,33 g streptomycin hòa tan trong *nước* vừa đủ 100,0 ml và 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).
Tính hàm lượng streptomycin trong một đơn vị chế phẩm so với lượng ghi trên nhãn.
Hoạt lực lý thuyết của streptomycin là 1000 IU trong 1 mg.

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

Hàm lượng thường dùng
1000 mg, tính theo streptomycin.

STRYCHNIN SULFAT
Strychnini sulfas



$(C_{21}H_{22}N_2O_2)_2.H_2SO_4.5H_2O$ P.t.l: 857,0

Strychnin sulfat là strychnidin-10 on sulfat pentahydrat, chiết từ hạt cây *Strychnos nux - vomica* L. và các loài *Strychnos* sp. khác, họ Loganiaceae, phải chứa từ 97,0 % đến 100,5 % $(C_{21}H_{22}N_2O_2)_2.H_2SO_4$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Tinh thể hình kim không màu hay bột kết tinh trắng, không mùi. Dễ tan trong nước sôi, hơi tan trong ethanol và nước lạnh, khó tan trong cloroform và không tan trong ether.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: B, C, D.
Nhóm II: A, D.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của strychnin sulfat chuẩn.
B. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước so với vết chính của dung dịch đối chiếu (1).
C. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml *nước*, thêm 0,1 ml *amoniac đậm đặc (TT)* và chiết bằng 5 ml *cloroform (TT)*. Bốc hơi dịch chiết cloroform đến cạn trên cách thủy. Thêm vào cắn 0,1 ml *acid sulfuric đậm đặc (TT)* và 1 tinh thể *kali dicromat (TT)*, xung quanh tinh thể có màu tím, màu đỏ, màu vàng khi lắc.
D. Chế phẩm cho phản ứng của ion sulfat (Phụ lục 8.1).

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 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm
Lấy 25 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)*, dung dịch có màu đỏ. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ)* cần dùng để làm dung dịch chuyển sang màu vàng không quá 0,5 ml.

Góc quay cực riêng
Từ -25° đến -29°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Dùng dung dịch S để đo.

Brucin
Lấy 0,1 g chế phẩm, thêm 1 ml *acid nitric (TT)* và 0,2 ml *nước*, lắc cho tan hoàn toàn. Nếu dung dịch thu được có màu đỏ hay da cam thì không được đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu gồm 1 ml *acid nitric (TT)* và 0,2 ml *dung dịch brucin 0,054 %*.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Diethylamin - ethyl acetat - cyclohexan (15 : 25 : 60).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,1 g strychnin sulfat chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Lấy 0,5 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 100 ml bằng *methanol (TT)*.
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, lấy ra sấy khô bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min, để nguội. Phun *dung dịch kali iodobismuthat (TT)* cho đến khi các vết đỏ cam xuất hiện. Ngoài vết chính, bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết chính của dung dịch đối chiếu (2).

Nước
Từ 10,0 % đến 13,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,10 g chế phẩm.

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

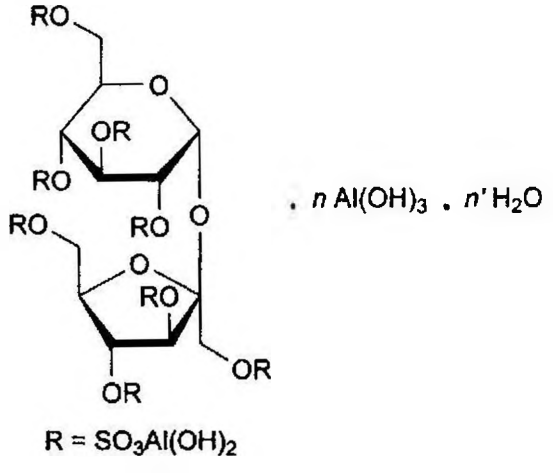
Định lượng
Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 25 ml *acid acetic khan (TT)*, thêm 1 ml *anhydrid acetic (TT)*. Định lượng bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2) hoặc bằng chỉ thị *xanh malachit (TT)*.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 76,70 mg $(C_{21}H_{22}N_2O_2)_2.H_2SO_4$.

Bảo quản
Trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kích thích thần kinh trung ương và tủy sống, kích thích tiêu hóa.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

SUCRALFAT
Sucralfatum



$C_{12}H_{30}Al_8O_{51}S_8[Al(OH)_3]_n[H_2O]_{n'}$
với n = 8 đến 10 và n' = 22 đến 31.
Sucralfat là β-D-fructofuranosyl-α-D-glucopyranosid octakis (nhôm dihydroxy sulfat) có từ 8 đến 10 phân tử nhôm hydroxyd và từ 22 đến 31 phân tử nước. Phải chứa từ 30,0 % đến 36,0 % β-D-fructofuranosyl-α-D-glucopyranosid octakis sulfat (sucrose octasulfat) ($C_{12}H_{14}O_{35}S_8^{8-}$; P.t.l: 975) và từ 16,5 % đến 18,5 % nhôm (Al; N.t.l: 26,98).

Tính chất
Bột vô định hình màu trắng hay gần như trắng.
Thực tế không tan trong nước, trong ethanol 96 % và trong methylen clorid. Tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng và hydroxyd kiềm loãng.

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 sucralfat chuẩn.
B. Hòa tan 2 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và đun sôi. Để nguội và trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*. Lấy 5 ml dung dịch thu được, thêm 0,15 ml *dung dịch đồng sulfat 12,5 % (TT)* mới pha, 2 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* mới pha. Dung dịch thu được có màu xanh lam và trong, màu được duy trì sau khi đun sôi dung dịch. Thêm 4 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* vào dung dịch nóng và đun sôi trong 1 min. Thêm 4 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*, tủa màu cam xuất hiện ngay lập tức.
C. Hòa tan 15 mg chế phẩm trong hỗn hợp 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 2 ml *nước*. Dung dịch thu được phải cho phản ứng của nhôm (Phụ lục 8.1).

Tạp chất A
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch *amoni sulfat (TT)* 7 % được điều chỉnh đến pH 3,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 450,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch natri hydroxyd 8,8 % (TT)* và dung dịch *acid sulfuric (TT)* 19,62 % và pha loãng thành 10,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Ngay sau khi pha, vừa lắc vừa thêm chính xác V ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* để thu được dung dịch có pH 2,3. Thêm (15,0 - V) ml *nước* vào dung dịch thu được, lắc trong 1 min. Nếu pH không trong khoảng từ 2,3 đến 3,5, phải tiến hành lại với lượng V ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* khác.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40,0 mg kali sucrose octasulfat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *aminopropylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector khúc xạ vi sai.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2). Thời gian lưu tương đối so với sucrose octasulfat (thời gian lưu khoảng 6 min) của tạp chất A khoảng 0,6.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), số đĩa lý thuyết không được nhỏ

hơn 400 và hệ số đối xứng không được lớn hơn 4,0 tính theo pic của kali sucrose octansulfat.

Giới hạn:

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

Ghi chú:

Tạp chất A: β-D-fructofuranosyl-α-D-glucopyranosid heptakis (hydrogensulfat).

Khả năng trung hòa

Phân tán 0,25 g chế phẩm trong 100,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* đã được làm ấm đến 37 °C, giữ ấm trong cách thủy ở 37 °C và khuấy liên tục trong 1 h, để nguội. Chuẩn độ 20,0 ml dung dịch thu được bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đến pH 3,5. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đã dùng không được quá 14,0 ml.

Clorid

Không được quá 0,50 % (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* và pha loãng thành 50 ml bằng *nước*. Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 15 ml bằng *nước* để thử.

Arsen

Không được quá 4 phần triệu (Phụ lục 9.4.2, phương pháp A).

Lấy 0,25 g chế phẩm vào bình đốt và thêm 5 ml *acid sulfuric (TT)*. Thêm cẩn thận vài ml *dung dịch hydrogen peroxyd 100 tt (TT)* và đun sôi đến khi thu được dung dịch trong, không màu. Tiếp tục đun để loại nước và acid sulfuric nhiều nhất có thể, pha loãng thành 25 ml bằng *nước*.

Kim loại nặng

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

Lấy 2,0 g chế phẩm thử theo Phương pháp 6. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Định lượng

Nhôm: Phân tán 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 6 M (TT)*, đun trong cách thủy ở 70 °C và khuấy liên tục trong 5 min. Để nguội đến nhiệt độ phòng, chuyển vào bình định mức và pha loãng thành 250,0 ml bằng *nước*, trộn đều. Lọc và bỏ một phần dịch lọc đầu. Lấy 10,0 ml dịch lọc, thêm 10,0 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* và 30 ml hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch amoni acetat (TT)* và *dung dịch acid acetic loãng (TT)*. Đun nóng trong cách thủy ở 70 °C trong 5 min, để nguội. Thêm 25 ml *ethanol 96 % (TT)* và 1 ml *dung dịch dithizon 0,025 % trong ethanol 96 %* mới pha. Chuẩn độ lượng natri edetat thừa bằng *dung dịch kẽm sulfat 0,1 M (CĐ)* đến khi dung dịch chuyển sang màu hồng.

1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 2,698 mg Al.

Sucrose octasulfat

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Điều kiện sắc ký được mô tả ở phần Tạp chất A với thay đổi như sau:

Pha động: Dung dịch *amoni sulfat (TT)* 13,2 % được điều chỉnh đến pH 3,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng phần trăm của $C_{12}H_{14}O_{35}S_8$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng kali sucrose octasulfat chuẩn nhân với 0,757.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

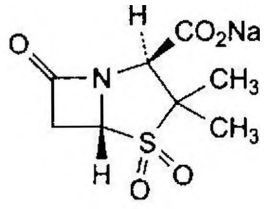
Điều trị loét dạ dày và tá tràng.

Chế phẩm

Viên nén, bột pha hỗn dịch.

SULBACTAM NATRI

Sulbactamum Natricum



$C_8H_{10}NNaO_5S$ P.t.l: 255,2

Sulbactam natri là natri (2*S*,5*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat 4,4-dioxyd, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_8H_{10}NNaO_5S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm.

Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethyl acetat, rất khó tan trong ethanol 96 %. Dễ tan trong acid loãng.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của sulbactam natri hoặc phổ hấp thụ hồng ngoại của sulbactam natri chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng định tính của muối natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong của dung dịch

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2).

Độ hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1)

của dung dịch thu được ở bước sóng 430 nm. Độ hấp thụ đo được không được lớn hơn 0,10.

pH

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* dung dịch thu được phải có pH (Phụ lục 6.2) từ 4,5 đến 7,2. Với chế phẩm vô khuẩn, pH của dung dịch thu được phải từ 5,2 đến 7,2.

Góc quay cực riêng

Từ +219° đến + 233°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *nước*, pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Sử dụng hỗn hợp pha động A và pha động B theo chương trình mô tả trong Bảng 1.

Pha động A: Điều chỉnh pH dung dịch *kali dihydrophosphat* 5,44 g/l tới 4,0 bằng *acid phosphoric loãng (TT)*.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch A: Điều chỉnh pH dung dịch *kali dihydrophosphat 2,72 g/l* tới pH 4,0 bằng *acid phosphoric loãng (TT)*.

Dung dịch B: Pha loãng 2 ml *acetonitril dùng cho sắc ký lỏng (TT)* thành 100,0 ml bằng dung dịch A.

Dung dịch thử: Phân tán 77,0 mg chế phẩm trong 2 ml *acetonitril dùng cho sắc ký lỏng (TT)* và lắc siêu âm trong khoảng 5 min. Pha loãng thành 100,0 ml với dung dịch A.

Dung dịch đối chiếu (1): Phân tán 70,0 mg sulbactam chuẩn trong 2 ml *acetonitril dùng cho sắc ký lỏng (TT)* và lắc siêu âm trong khoảng 5 min. Pha loãng thành 100,0 ml với dung dịch A.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml với dung dịch B. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml với dung dịch B.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 15,0 mg acid 6-amino-penicilanic chuẩn trong dung dịch A và pha loãng thành 50,0 ml với dung dịch A.

Dung dịch phân giải: Trộn 1 ml dung dịch đối chiếu (1) với 1 ml dung dịch đối chiếu (3) rồi pha loãng thành 25,0 ml với dung dịch B.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 8 mg sulbactam chuẩn dùng cho định tính pic (bao gồm các tạp chất A, C, D, E và F) trong 1 ml *acetonitril dùng cho sắc ký lỏng (TT)*, lắc siêu âm trong khoảng 5 min và pha loãng thành 10,0 ml với dung dịch B.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4 mm), được nhồi pha tĩnh C (5 - 10 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 215 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 - 7,5	98 → 50	2 → 50
7,5 - 8,5	50	50
8,5 - 9,0	50 → 98	50 → 2
9,0 - 12,5	98	2

Tiêm các dung dịch thử, dung dịch B, dung dịch đối chiếu (2), dung dịch phân giải và dung dịch đối chiếu (4).

Thời gian lưu tương đối của các pic tạp so với sulbactam (thời gian lưu khoảng 2,5 min) như sau: tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,6; tạp chất C khoảng 1,6; tạp chất D khoảng 2,0; tạp chất E khoảng 2,1; tạp chất F khoảng 2,5.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc đồ đối chiếu đi kèm với sulactam chuẩn dùng cho định tính pic và sắc đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (4) để xác định các pic tạp chất A, C, D, E và F.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic tạp chất B (acid 6-aminopenicilanic) và sulbactam tối thiểu là 7,0.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với các hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất A bằng 0,6; tạp chất B bằng 0,5; tạp chất D bằng 0,5; tạp chất F bằng 0,6;

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

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

Tạp chất C, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh nếu cần không lớn hơn hai lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,2%).

Tạp chất chưa định danh: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,1%).

Tổng lượng tạp chất: Không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (1,0%).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*S*)-2-amino-3-methyl-3-sulphinobutanoic,

Tạp chất B: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic(acid 6-aminopenicilanic),

Tạp chất C: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-bromo-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic 4,4-dioxyd (acid 6-bromopenicilanic sulphon),

Tạp chất D: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-bromo-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic(acid 6-bromopenicilanic),

Tạp chất E: Acid (2*S*,5*R*)-6,6-dibromo-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic 4,4-dioxyd (acid 6,6-dibromopenicilanic sulphon),

Tạp chất F: Acid (2*S*,5*R*)-6,6-dibromo-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (acid 6,6-dibromopenicilanic).

Acid 2-ethylhexanoic
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.17).

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Lấy 12 ml dung dịch này tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng 10,0 ml *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1,00 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,17 EU/mg (Phụ lục 13.2, phương pháp tạo gel).
Nếu chế phẩm được dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có quy trình thích hợp để loại bỏ nội độc tố thì phải đáp ứng phép thử này.

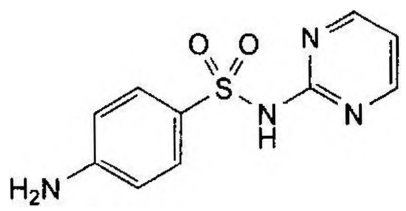
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, điều kiện sắc ký, chuẩn bị các dung dịch như mô tả trong mục thử Tạp chất liên quan.
Cách tiến hành: Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).
Dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_8H_{11}NO_5S$ của sulbactam chuẩn, tính hàm lượng sulbactam có trong chế phẩm.
Tính hàm lượng phần trăm sulbactam natri bằng hàm lượng sulbactam nhân với 1,094.

Bảo quản
Trong bao bì kín. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong bao bì tiệt trùng, kín, tránh nhiễm khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Chế phẩm
Bột pha tiêm.

SULFADIAZIN
Sulfadiazinum



$C_{10}H_{10}N_4O_2S$ P.t.l: 250,3

Sulfadiazin là 4-amino-*N*-(pyrimidin-2-yl)-benzen sulfonamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{10}H_{10}N_4O_2S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh hoặc tinh thể màu trắng, trắng vàng hoặc trắng hơi hồng.
Thực tế không tan trong nước, khó tan trong aceton, rất khó tan trong ethanol 96 %, tan trong dung dịch kiềm hydroxyd và trong dung dịch acid vô cơ loãng.

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 sulfadiazin chuẩn.
B. Lấy 3 g chế phẩm cho vào một ống nghiệm khô, nhúng phần dưới ống nghiệm với góc nghiêng 45° vào trong cách dầu silicon và đun nóng đến khoảng 270 °C. Chế phẩm bị phân hủy và tạo thành chất thăng hoa có màu trắng hoặc trắng ánh vàng. Chất này sau khi kết tinh lại bằng *toluen (TT)* và sấy khô ở 100 °C có nhiệt độ nóng chảy từ 123 °C đến 127 °C (Phụ lục 6.7).
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Dung dịch amoniac 6 M - nước - nitromethan - dioxan (3 : 5 : 40 : 50).
Hỗn hợp dung môi: Amoniac đậm đặc - methanol (4 : 96).
Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 3 ml hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg sulfadiazin chuẩn trong 3 ml hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 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 3/4 chiều dài bản mỏng. Sấy khô bản mỏng ở 105 °C đến khi hiện rõ vết và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí và kích thước tương tự vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
D. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml với *nước*. Dung dịch thu được, không cần acid hóa, cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

Màu sắc của dung dịch
Hòa tan 0,8 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và 5 ml *nước*. Dung dịch thu được có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V_5, VN_5 hoặc VL_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid
Lấy 1,25 g chế phẩm đã được nghiền mịn, thêm 25 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, lắc đều. Đun nóng khoảng

70 °C trong 5 min. Làm nguội trong nước đá khoảng 15 min và lọc. Hút 20 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*, lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (CĐ)* cần dùng để làm chuyển màu của chỉ thị không quá 0,2 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril - dung dịch acid phosphoric 0,28 %* (10 : 90).

Hỗn hợp dung môi: *Dung dịch natri hydroxyd 1 M - acetonitril - nước* (2 : 20 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của sulfadiazin và 5,0 mg acid sulfanilic (tạp chất B) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml bằng *nước*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 3,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 1 lọ acetylsulfadiazin chuẩn (tạp chất E) trong 1 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg sulfadiazin chuẩn dùng để định tính tạp chất F trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml bằng *nước*.

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 260 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 7 lần thời gian lưu của sulfadiazin.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A và B. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất E. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất F.

Thời gian lưu tương đối so với sulfadiazin (thời gian lưu khoảng 8,5 min): Tạp chất A khoảng 0,26; tạp chất B khoảng 0,30; tạp chất E khoảng 2,1; tạp chất F khoảng 6,0.

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 tạp chất B ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất E với 0,7.

Tạp chất A, B: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

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

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

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 (2) (0,05 %).

Tổng tất cả các tạp chất không được quá 0,5 %.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,03 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Pyrimidin-2-amin.

Tạp chất B: Acid 4-aminobenzenesulfonic (acid sulfanilic).

Tạp chất C: [(4-aminophenyl)sulfonyl]guanidin (sulfaguanidin).

Tạp chất D: 4-aminobenzensulfonamid (sulfanilamid).

Tạp chất E: *N*-[4-(pyrimidin-2-ylsulfamoyl)phenyl]acetamid (acetylsulfadiazin).

Tạp chất F: Chưa biết cấu trúc.

Kim loại nặng

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

Dung môi: *Dimethyl sulfoxid (TT)*.

Lấy 1,0 g chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp 8. 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; 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 hỗn hợp gồm 20 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và 50 ml *nước*. Làm lạnh dung dịch trong nước đá và chuẩn độ amin thơm bậc 1 bằng phương pháp chuẩn độ bằng nitrit (Phụ lục 10.4). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo điện.

1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* tương đương với 25,03 mg $C_{10}H_{10}N_4O_2S$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

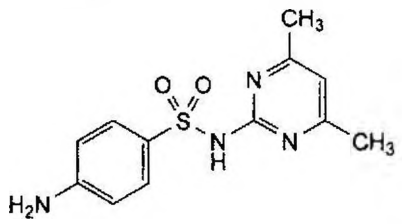
Thuốc kháng sinh nhóm sulfonamid.

Chế phẩm

Kem thuốc.

SULFADIMIDIN

Sulfadimidinum



$C_{12}H_{14}N_4O_2S$ P.t.l: 278,3

Sulfadimidin là 4-amino-*N*-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl) benzensulfonamid, chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{12}H_{14}N_4O_2S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc tinh thể màu trắng hoặc gần như trắng. Rất khó tan trong nước, tan trong aceton, khó tan trong ethanol 96 %, tan trong dung dịch kiềm hydroxyd và trong dung dịch acid vô cơ loãng.

Điểm chảy khoảng 197 °C kèm phân hủy.

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 sulfadimidin chuẩn.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước.

C. Lấy 3 g chế phẩm cho vào một ống nghiệm khô, nhúng phần dưới ống nghiệm với góc nghiêng 45° vào trong cách dầu silicon và đun nóng đến khoảng 270 °C. Chế phẩm bị phân hủy và tạo thành chất thăng hoa có màu trắng hoặc trắng ánh vàng. Kết tinh lại bằng *toluen (TT)*, chất này sau khi được sấy khô ở 100 °C có nhiệt độ nóng chảy từ 150 °C đến 154 °C (Phụ lục 6.7).

D. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *nước*. Dung dịch thu được, không cần acid hóa, cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

Màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Dung dịch thu được có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V_5,VN_5 hoặc VL_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Lấy 1,25 g chế phẩm đã được nghiền mịn, thêm 25 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, lắc đều. Đun nóng khoảng 70 °C trong 5 min. Làm nguội trong nước đá khoảng 15 min và lọc. Hút 20 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*, không được dùng quá 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (CĐ)* để làm chuyển màu của chỉ thị.

Tạp chất liên quan

Không được quá 0,5 %.

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

Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.

Dung môi khai triển: *Dung dịch amoniac 10 % - nước - nitromethan - dioxan* (3 : 5 : 40 : 50).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 20 mg chế phẩm trong hỗn hợp *amoniac - methanol* (2 : 48) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong 0,5 ml *amoniac (TT)* và pha loãng thành 5,0 ml bằng *methanol (TT)*. Nếu dung dịch không trong, đun nóng nhẹ cho đến trong.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg sulfadimidin chuẩn trong hỗn hợp *amoniac - methanol* (2 : 48) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,50 ml dung dịch thử (1) thành 100 ml bằng hỗn hợp *amoniac - methanol* (2 : 48).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Sấy khô bản mỏng nhiệt độ 100 °C đến 105 °C, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại 254 nm. Trên sắc ký đồ dung dịch thử (2), bất kỳ vết phụ nào không được đậm màu hơn vết chính thu được từ 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 tiến hành thử theo phương pháp 4. 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)

(1,00 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 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 20 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và 50 ml *nước*. Thêm 3 g *kali bromid (TT)*, làm lạnh dung dịch trong nước đá và chuẩn độ chậm bằng *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo ampe (Phụ lục 10.1).

1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* tương đương với 27,83 mg $C_{12}H_{14}N_4O_2S$.

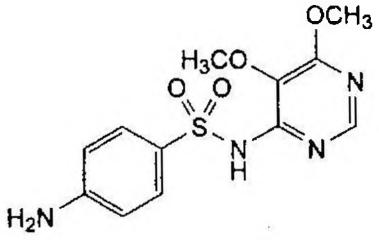
Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm sulfonamid.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, viên nén.

SULFADOXIN
Sulfadoxinum



$C_{12}H_{14}N_4O_4S$ P.t.l: 310,3

Sulfadoxin là 4-amino-N-(5,6-dimethoxypyrimidin-4-yl) benzensulfonamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh hoặc tinh thể màu trắng hoặc trắng vàng. Rất khó tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 % và methanol, tan trong dung dịch kiềm hydroxyd loãng và trong dung dịch acid vô cơ loãng.
Điểm chảy khoảng 198 °C kèm phân hủy.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, C.
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 sulfadoxin chuẩn.
B. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước.
C. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 1 ml *dung dịch acid sulfuric 40 % (tt/tt)*, đun nóng nhẹ. Tiếp tục đun nóng cho đến khi xuất hiện kết tủa tinh thể trắng (khoảng 2 min). Để nguội và thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Tiếp tục làm nguội, thêm 25 ml *ether (TT)* và lắc trong 5 min. Tách lấy lớp ether. Làm khô bằng *natri sulfat khan (TT)* và lọc. Bay hơi ether trên cách thủy tới khô. Nhiệt độ nóng chảy của cắn từ 80 °C đến 82 °C hoặc từ 90 °C đến 92 °C (Phụ lục 6.7).
D. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*. Pha loãng 1 ml dung dịch này thành 10 ml với *nước*. Dung dịch thu được, không cần acid hóa, cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

Màu sắc của dung dịch
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Dung dịch thu được có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V_5,VN_5 hoặc VL_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid
Lấy 1,25 g chế phẩm đã được nghiền mịn, thêm 25 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, lắc đều. Đun nóng khoảng 70 °C trong 5 min. Làm nguội trong nước đá khoảng 15 min và lọc. Hút 20 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* cần dùng để làm chuyển màu của chỉ thị không quá 0,2 ml.

Tạp chất liên quan
Không được quá 0,5 %.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Dung dịch amoniac 10 % - nước - nitromethan - dioxan (3 : 5 : 40 : 50).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong hỗn hợp *amoniac - methanol* (2 : 48) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 2 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng hỗn hợp *amoniac - methanol* (2 : 48).
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg sulfadoxin chuẩn trong hỗn hợp *amoniac - methanol* (2 : 48) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,50 ml dung dịch thử (2) thành 100 ml bằng hỗn hợp *amoniac - methanol* (2 : 48).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Sấy khô bản mỏng nhiệt độ 100 °C đến 105 °C, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào không được đậm màu hơn vết chính thu được từ 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 tiến hành thử theo phương pháp 4. 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).
(1,00 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 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 20 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và 50 ml *nước*. Thêm 3 g *kali bromid (TT)*, làm lạnh dung dịch trong nước đá và chuẩn độ chậm bằng *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo ampe (Phụ lục 10.1).

1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* tương đương với 31,03 mg $C_{12}H_{14}N_4O_4S$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng sinh nhóm sufonamid.

Chế phẩm
Viên nén (phối hợp với pyrimethamin).

VIÊN NÉN SULFADOXIN VÀ PYRIMETHAMIN
Tabellae Sulfadoxini et Pyrimethamini

Là viên nén chứa sulfadoxin và pyrimethamin.
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 sulfadoxin, $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng pyrimethamin, $C_{12}H_{13}ClN_4$, 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* GF_{254} dày 0,25 mm.
Dung môi khai triển: *Heptan - cloroform - dung dịch methanol 5 % (tt/tt) trong ethanol - acid acetic băng* (4 : 4 : 4 : 1).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg sulfadoxin, thêm 10 ml *dung dịch amoniac 2 % (tt/tt) trong methanol*, lắc kỹ trong 3 min và lọc.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch sulfadoxin chuẩn có nồng độ 10 mg/ml trong *dung dịch amoniac 2 % (tt/tt) trong methanol*.
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch pyrimethamin chuẩn có nồng độ 0,5 mg/ml trong *dung dịch amoniac 2 % (tt/tt) trong methanol*.
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 khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với hai vết chính trên sắc ký đồ của các dung dịch đối chiếu về vị trí và màu sắc.
B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường: 1000 ml *đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT)*.
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 30 min.
Tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với pha động (nếu cần). Tiến hành định lượng sulfadoxin và pyrimethamin hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký và dung dịch chuẩn như phần Định lượng.
Yêu cầu:
Không ít hơn 60 % (Q) lượng sulfadoxin, $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.
Không ít hơn 60 % (Q) lượng pyrimethamin, $C_{12}H_{13}ClN_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

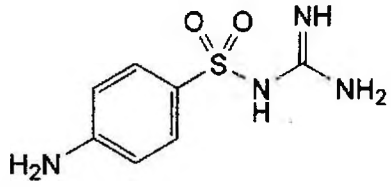
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Dung dịch đệm pH 5,9 - acetonitril* (4 : 1).
Dung dịch đệm pH 5,9: Thêm 1 ml *triethylamin* và 200 ml *acetonitril* vào 700 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 5,9 bằng *dung dịch acid acetic 1 %*, sau đó thêm *nước* vừa đủ 1000 ml, trộn đều, lọc.
Dung dịch chuẩn gốc sulfadoxin: Cân chính xác khoảng 500 mg sulfadoxin chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 35 ml *acetonitril (TT)*, lắc kỹ để hòa tan và pha loãng bằng pha động đến định mức, lắc đều.
Dung dịch chuẩn gốc pyrimethamin: Cân chính xác khoảng 25 mg pyrimethamin chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 35 ml *acetonitril (TT)*, lắc kỹ để hòa tan và pha loãng bằng pha động đến định mức, lắc đều.
Dung dịch chuẩn: Hút chính xác 2,0 ml dung dịch chuẩn gốc sulfadoxin và 2,0 ml dung dịch chuẩn gốc pyrimethaminn vào bình định mức 100 ml, pha loãng bằng pha động đến định mức.
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 500 mg sulfadoxin và 25 mg pyrimethamin vào bình định mức 100 ml, thêm 35 ml *acetonitril (TT)* và lắc siêu âm 30 min. Pha loãng bằng pha động đến định mức, lắc đều, lọc. Hút chính xác 2,0 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml, pha loãng bằng pha động đến định mức.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 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. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic sulfadoxin và pyrimethamin không nhỏ hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của từng chất trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tính hàm lượng sulfadoxin, $C_{12}H_{14}N_4O_4S$ và pyrimethamin, $C_{12}H_{13}ClN_4$, có trong một viên dựa vào các diện tích pic tương ứng thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{12}H_{14}N_4O_4S$ và $C_{12}H_{13}ClN_4$ của sulfadoxin và pyrimethamin chuẩn tương ứng.

Bảo quản
Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.
Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống sốt rét.

Hàm lượng thường dùng
Sulfadoxin 500 mg và pyrimethamin 25 mg.

SULFAGUANIDIN
Sulfaguanidinum



$C_7H_{10}N_4O_2S$ P.t.l: 214,2

Sulfaguanidin là (4-aminophenylsulfonyl)guanidin, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_7H_{10}N_4O_2S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh mịn màu trắng hoặc gần như trắng. Rất khó tan trong nước và ethanol 96 %, khó tan trong aceton, thực tế không tan trong methylen clorid, tan trong dung dịch acid vô cơ loãng.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, B.
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 sulfaguanidin chuẩn.
B. Nhiệt độ nóng chảy từ 189 °C đến 193 °C (Phụ lục 6.7), dùng chế phẩm đã sấy khô.
C. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước.
D. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *nước*. Dung dịch thu được, không cần acid hóa, cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).
E. Lắc 0,1 g chế phẩm với 2 ml *nước*, thêm 1 ml *dung dịch 1-naphthol (TT)* và 2 ml hỗn hợp đồng thể tích *nước* và *dung dịch natri hypoclorid mạnh (TT)*. Màu đỏ tạo thành.

Giới hạn acid
Dung dịch S: Lắc 2,5 g chế phẩm trong 40 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, đun nóng ở 70 °C trong 5 min. Làm lạnh bằng cách nhúng trong nước đá 15 min. Lọc, pha loãng dịch lọc thành 50 ml với *nước không có carbon dioxyd (TT)*.
Hút 20 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*, không quá 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (CĐ)* được dùng để làm chuyển màu của chỉ thị.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Acid formic khan - methanol - methylen clorid (10 : 20 : 70).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml *aceton (TT)*.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 2 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg sulfaguanidin chuẩn trong 5 ml *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5 ml dung dịch thử (2) thành 200 ml bằng *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 5 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10 ml bằng *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 10 mg sulfanilamid chuẩn trong 5 ml dung dịch thử (2).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại 254 nm. Trên sắc ký đồ dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào không được đậm màu hơn vết chính thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %) và chỉ được phép có một vết phụ đậm màu hơn vết chính của dung dịch đối chiếu (3) (0,25 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (4) tách ra hai vết rõ ràng.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 12 ml dung dịch S và tiến hành theo phương pháp 6. 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 8,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,00 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 0,175 g chế phẩm trong 50 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*. Thêm 3 g *kali bromid (TT)*, làm lạnh dung dịch trong nước đá và chuẩn độ chậm bằng *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo ampe (Phụ lục 10.1).

1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* tương đương với 21,42 mg $C_7H_{10}N_4O_2S$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm sulfonamid.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN SULFAGUANIDIN
Tabellae Sulfaguanidini

Là viên nén chứa sulfaguanidin.
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 sulfaguanidin, $C_7H_{10}N_4O_2S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,2 g sulfaguanidin, thêm 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT)*, đun sôi, sẽ có hơi amoniac bay lên.
B. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg sulfaguanidin, thêm 2 ml *dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT)*, lắc kỹ, lọc. Làm lạnh dịch lọc trong nước đá, thêm 4 ml *dung dịch natri nitrit 1 % (TT)*, lắc đều. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml *dung dịch 2-naphtol trong kiềm (TT)* sẽ xuất hiện tủa đỏ thẫm.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Dicloromethan - methanol - acid formic khan (70 : 20 : 10)
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg sulfaguanidin chuẩn trong 5 ml *aceton (TT)*.
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương đương với 20 mg sulfaguanidin, thêm 10 ml *aceton (TT)*, lắc kỹ, lọc, dùng dịch lọc để chấm sắc ký.
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 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô 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 phù hợp về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

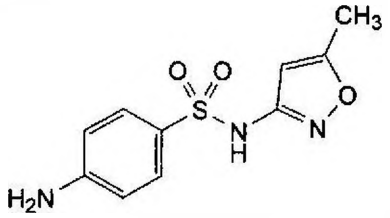
Định lượng
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,200 g sulfaguanidin, thêm 15 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)* và 50 ml *nước*. Lắc kỹ. Tiến hành chuẩn độ bằng nitrit (Phụ lục 10.4).

1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* tương đương với 21,42 mg $C_7H_{10}N_4O_2S$.

Bảo quản
Đựng trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Hàm lượng thường dùng
500 mg.

SULFAMETHOXAZOL
Sulfamethoxazolum



$C_{10}H_{11}N_3O_3S$ P.t.l: 253,3

Sulfamethoxazol là 4-amino-*N*-(5-methylisoxazol-3-yl)benzen sulfonamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton, hơi tan trong ethanol 96 %, tan trong dung dịch natri hydroxyd loãng và dung dịch acid loãng.

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 sulfamethoxazol chuẩn.
B. Nhiệt độ nóng chảy từ 169 °C đến 172 °C (Phụ lục 6.7).
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: Dung dịch amoniac 10 % - nước - nitromethan - dioxan (3 : 5 : 41 : 51).
Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 5 ml hỗn hợp *amoniac - methanol* (2 : 48).
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg sulfamethoxazol chuẩn trong 5 ml hỗn hợp *amoniac - methanol* (2 : 48).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Sấy khô bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại 254 nm. Trên sắc ký đồ dung dịch thử phải cho vết chính tương ứng với vết chính của dung dịch đối chiếu về vị trí và kích thước.
D. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*. Pha loãng 1 ml dung dịch này

thành 10 ml bằng *nước*. Dung dịch thu được, không cần acid hóa, cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V_5; VN_5 hoặc VL_5 (Phụ lục 9.3; phương pháp 2).

Giới hạn acid
Lắc 1,25 g chế phẩm đã nghiền mịn với 25 ml *nước*, đun nóng 70 °C trong 5 min. Làm nguội trong nước đá 15 min và lọc. Hút 20 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* cần dùng để làm chuyển màu của chỉ thị không quá 0,3 ml.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp *methanol - dung dịch kali dihydrophosphat 0,1 M* (35 : 65), điều chỉnh đến pH 6,0 bằng *dung dịch kali hydroxyd 10 % (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 45 ml pha động, siêu âm ở 45 °C trong 10 min. Để nguội và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): 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 đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg chế phẩm và 5 mg tạp chất A chuẩn của sulfamethoxazol trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg tạp chất F chuẩn của sulfamethoxazol trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 210 nm.
Tốc độ dòng: 0,9 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của sulfamethoxazol.
Thời gian lưu tương đối so với sulfamethoxazol (thời gian lưu khoảng 10 min) là: Tạp chất D khoảng 0,3; tạp chất E khoảng 0,35; tạp chất F khoảng 0,45; tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 1,2 và tạp chất B khoảng 2,0.
Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2): Hệ số phân giải giữa pic tương ứng với sulfamethoxazol và tạp chất A không được nhỏ hơn 3,5.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích các pic tương ứng với các tạp chất A, B, C, D và E không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %). Diện tích pic tương ứng với tạp chất F không được lớn hơn pic chính của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %). diện tích các tạp chất khác không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).
Tổng diện tích các pic tạp không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (1) (0,025 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: *N*-[4-[(5-methylisoxazol-3-yl)sulphamoyl] phenyl] acetamid.
Tạp chất B: 4-[[(4-aminophenyl)sulphonyl]amino]-*N*-(5-methylisoxazol-3-yl)benzensulphonamid.
Tạp chất C: 5-methylisoxazol-3-amin.
Tạp chất D: acid 4-aminobenzensulphonic (acid sul-phanilic).
Tạp chất E: 4-aminobenzensulphonamid (sulphanil-amid).
Tạp chất F: 4-amino-*N*-(3-methylisoxazol-5-yl)benzen-sulphonamid.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 4. 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
Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 50 ml *dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT)* và 50 ml *nước*. Thêm 3 g *kali bromid (TT)*, làm lạnh dung dịch trong nước đá và chuẩn độ chậm bằng *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo ampe (Phụ lục 10.1).
1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* tương đương với 25,33 mg $C_{10}H_{11}N_3O_3S$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm sulfonamid.

Chế phẩm
Viên nén; viên nén và bột pha hỗn dịch uống kết hợp với trimethoprim (co-trimoxazol).

VIÊN NÉN SULFAMETHOXAZOL
Tabellae Sulfamethoxazoli

Là viên nén chứa sulfamethoxazol.
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 sulfamethoxazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương đương với 100 mg sulfamethoxazol, thêm 2 ml *dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT)* lắc mạnh, lọc, làm lạnh dịch lọc trong nước đá, thêm 0,2 ml *dung dịch natri nitrit 10 % (TT)*, sau 1 đến 2 phút, thêm 1 ml *dung dịch 2-naphtol trong kiềm (TT)* sẽ hiện màu và tủa đỏ thẫm.

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - dimethylformamid (20 : 2 : 1), hoặc *cloroform - methanol* (19 : 1).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch sulfamethoxazol 2 % trong *methanol (TT)*.

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương đương với 0,4 g sulfamethoxazol hòa tan trong 20 ml *methanol (TT)* rồi lọc, dùng dịch lọc để chấm sắc ký.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để 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 phù hợp về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

(Nếu dùng bản mỏng silica gel G thì phát hiện vết bằng thuốc thử Dragendorff).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ quay

Môi trường: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 265 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tiến hành đo song song với dung dịch sulfamethoxazol chuẩn pha trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* có nồng độ tương đương dung dịch thử.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng sulfamethoxazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,300 g sulfamethoxazol, hòa tan trong 20 ml *dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT)*, thêm 3 g *kali bromid (TT)*, làm lạnh trong nước đá rồi tiến hành chuẩn độ bằng *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* (Phụ lục 10.4), phát hiện điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế với cặp điện cực platin-calomel (Phụ lục 10.2). 1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* tương đương với 25,33 mg $C_{10}H_{11}N_3O_3S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

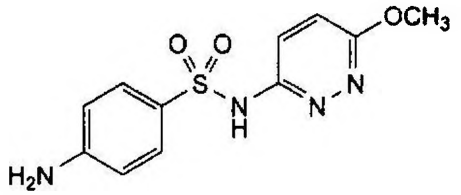
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

500 mg.

SULFAMETHOXYPYRIDAZIN

Sulfametoxypyridazinum



$C_{11}H_{12}N_4O_3S$ P.t.l: 280,3

Sulfamethoxypyridazin là 4-amino-*N*-(6-methoxypy-ridazin-3-yl)benzensulfonamid, chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{11}H_{12}N_4O_3S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi vàng, ngả màu dần dần khi tiếp xúc với ánh sáng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong aceton, khó tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong methylen clorid. Tan trong dung dịch kiềm hydroxyd loãng và trong dung dịch acid vô cơ loãng.

Nhiệt độ nóng chảy khoảng 180 °C, kèm phân hủy.

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 sulfamethoxy-pyridazin chuẩn.

B. trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước.

D. Hòa tan khoảng 0,5 g chế phẩm trong 1 ml *dung dịch acid sulfuric 40 % (tt/tt)*, đun nóng nhẹ. Đun nóng cho đến khi tủa kết tinh xuất hiện (khoảng 2 min). Làm nguội, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Tiếp tục làm nguội, thêm 25 ml *ether (TT)* và lắc trong 5 min. Gạn lấy lớp ether, làm khô bằng *natri sulfat khan (TT)*, lọc. Bay hơi ether đến khô trên cách thủy. Cắn có dạng dầu, chuyển thành tinh thể khi làm lạnh, cọ thành ống nghiệm bằng đũa thủy tinh nếu cần. Nhiệt độ nóng chảy của tủa (Phụ lục 6.7) từ 102 °C đến 106 °C.

E. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml với *nước*. Dung dịch thu được, không cần acid hóa, cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và 15 ml *nước*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V_4 hoặc VN_4 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid
Lấy 1,25 g chế phẩm đã nghiền mịn, thêm 25 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, đun nóng 70 °C trong 5 min. Làm lạnh trong nước đá khoảng 15 min và lọc. Hút 20 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* cần dùng để làm chuyển màu của chỉ thị không quá 0,5 ml.

Tạp chất liên quan
Không được quá 0,5 %.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Amoniac loãng - nước - 2-propanol - ethyl acetat* (1 : 9 : 30 : 50).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong 5 ml *aceton (TT)*.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml với *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg sulfamethoxypyridazin chuẩn trong 10 ml *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (2) thành 20 ml bằng *aceton (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Sấy khô bản mỏng nhiệt độ 100 °C đến 105 °C và kiểm tra bản mỏng dưới ánh sáng đèn tử ngoại 254 nm. Trên sắc ký đồ dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào không được đậm màu hơn vết chính thu được từ 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 và thử theo phương pháp 4. 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).
(1,00 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.

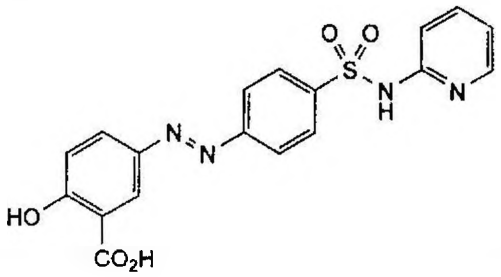
Định lượng
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 50 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*. Thêm 3 g *kali bromid (TT)*, làm lạnh dung dịch trong nước đá và chuẩn độ chậm bằng *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo ampe (Phụ lục 10.1).
1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* tương đương với 28,03 mg $C_{11}H_{12}N_4O_3S$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm sulfonamid.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

SULFASALAZIN
Sulfasalazinum



$C_{18}H_{14}N_4O_5S$ P.t.l: 398,4

Sulfasalazin là acid 2-hydroxy-5-[2-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl) phenyl]diazenyl]benzoic, phải chứa từ 97,0 % đến 101,5 % $C_{18}H_{14}N_4O_5S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột mịn màu vàng sáng hay màu vàng nâu.
Thực tế không tan trong nước và methylen clorid, rất khó tan trong ethanol 96 %. Tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

Định tính
Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của sulfasalazin chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dạng đĩa nén.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Hòa tan 1,13 g *natri dihydrophosphat (TT)* và 2,5 g *natri acetat (TT)* trong 900 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 4,8 bằng *acid acetic băng (TT)* và pha loãng thành 1000,0 ml bằng *nước*.
Pha động B: *Pha động A - methanol* (10 : 40).
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *dung dịch amoniac 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 1,0 mg dẫn xuất của sulfasalazin để kiểm tra độ phân giải trong 10,0 ml dung dịch đối chiếu (1). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch đối chiếu (1).

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 320 nm.

Tốc độ dòng: 1 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 - 15	60 → 45	40 → 55
15 - 25	45	55
25 - 60	45 → 0	55 → 100
60 - 65	0	100

Thời gian lưu tương đối so với sulfasalazin: Tạp chất H khoảng 0,16; tạp chất I khoảng 0,28; tạp chất C khoảng 0,80; tạp chất F khoảng 0,85; tạp chất G khoảng 1,39; tạp chất E khoảng 1,63; tạp chất B khoảng 1,85; tạp chất D khoảng 1,90; tạp chất A khoảng 2,00.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của sulfasalazin và dẫn xuất của sulfasalazin để kiểm tra độ phân giải ít nhất là 3,0.

Giới hạn:

Tạp chất A, B, C, D, E, F, G, I: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (4 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %); bỏ qua bất kỳ pic nào có thời gian lưu nhỏ hơn 6 min (tạp chất H và tạp chất J).

Ghi chú:

Tạp chất A: 4,4'-[(4-hydroxy-1,3-phenylen)bis(diazendiyl)]bis[*N*-(pyridin-2-yl)benzensulfonamid].

Tạp chất B: Acid 2-hydroxy-3,5-bis[2-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl) phenyl]diazenyl]benzoic.

Tạp chất C: Acid 2-hydroxy-5-[2-[4-(2-iminopyridin-1(2*H*)-yl) phenyl]diazenyl]benzoic.

Tạp chất D: 4-[2-(2-hydroxyphenyl)diazenyl]-*N*-(pyridin-2-yl) benzenesulfonamid.

Tạp chất E: Acid 2-hydroxy-4'-(pyridin-2-ylsulfamoyl)-5-[2-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)phenyl]diazenyl]biphenyl-3-carboxylic.

Tạp chất F: Acid 2-hydroxy-3-[2-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)phenyl] diazenyl]benzoic.

Tạp chất G: Acid 5-[2-[4',5-bis(pyridin-2-ylsulfamoyl)biphenyl-2-yl]diazenyl]-2-hydroxybenzoic.

Tạp chất I: Acid 2-hydroxy-5-[2-(4-sulfophenyl)diazenyl]benzoic.

Tạp chất H và J

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Pha động B - pha động A* (30 : 70) (Pha động A và pha động B như mô tả trong phần Tạp chất liên quan).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg *acid salicylic (TT)* (tạp chất H) và 5,0 mg sulfapyridin chuẩn (tạp chất J) trong *dung dịch ammoniac 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng *dung dịch amoniac 0,1 M (TT)*.

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 300 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Thời gian tiến hành sắc ký: 10 min.

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

Thời gian lưu của tạp chất H khoảng 6 min; tạp chất J khoảng 7 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 tạp chất H và tạp chất J ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Tạp chất H và J: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

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

Clorid

Không được quá 140 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong 50 ml *nước cất*. Đun nóng ở 70 °C trong 5 min, để nguội và lọc. Thêm 1 ml *acid nitric (TT)* vào 20 ml dịch lọc, để yên 5 min và lọc để thu được dịch lọc trong.

Sulfat

Không được quá 0,04 % (Phụ lục 9.4.14).

Thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* vào 20 ml dịch lọc thu được ở phép thử Clorid, để yên 5 min và lọc.

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 4. Dùng 2,0 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 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 2 h).

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

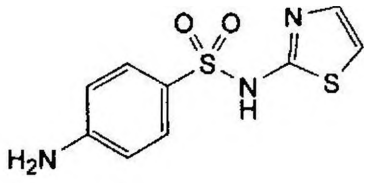
Định lượng
Hòa tan khoảng 0,150 g chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Chuyển 5,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 1000 ml có chứa sẵn 750 ml *nước*, thêm 20,0 ml *dung dịch acid acetic 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 1000,0 ml bằng *nước*.
Song song chuẩn bị dung dịch chuẩn với cách tương tự như chuẩn bị dung dịch thử, dùng 0,150 g sulfasalazin chuẩn.
Đo độ hấp thụ của hai dung dịch ở bước sóng hấp thụ cực đại 359 nm.
Tính hàm lượng $C_{18}H_{14}N_4O_5S$ trong chế phẩm dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{18}H_{14}N_4O_5S$ trong sulfasalazin chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống viêm.

Chế phẩm
Viên nén.

SULFATHIAZOL
Sulfathiazolum



$C_9H_9N_3O_2S_2$ P.t.l: 255,3

Sulfathiazol là 4-amino-*N*-(thiazol-2-yl)benzensulfonamid, chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_9H_9N_3O_2S_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi vàng. Thực tế không tan trong nước và methylen clorid, khó tan trong ethanol 96 %, tan trong dung dịch kiềm hydroxyd loãng và trong dung dịch acid vô cơ loãng.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, B.
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 sulfathiazol chuẩn. Nếu phổ có sự khác biệt, hòa tan chế phẩm và chất đối chiếu riêng biệt trong *ethanol 96 % (TT)*, bay hơi đến khô trong chân không, đo phổ hồng ngoại của cắn thu được.
B. Nhiệt độ nóng chảy ở 200 °C đến 203 °C (Phụ lục 6.7). Hiện tượng nóng chảy có thể xuất hiện vào khoảng 175 °C sau đó lại đông đặc, quá trình nóng chảy thứ hai tại 200 °C đến 203 °C.
C. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước.
D. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 *nước* và 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*. Thêm 0,5 ml *dung dịch đồng (II) sulfat 12,5 % (TT)*. Kết tủa màu xanh xám hoặc đỏ tía tạo thành.
E. Hòa tan khoảng 5 mg chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml với *nước*. Dung dịch thu được, không cần acid hóa, cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu VL_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid
Lấy 1,0 g chế phẩm, thêm 50 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, lắc đều. Đun nóng ở 70 °C trong 5 min. Làm nguội nhanh đến 20 °C và lọc. Hút 25 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* cần dùng để làm chuyển màu của chỉ thị không quá 0,1 ml.

Tạp chất liên quan
Không được quá 0,5 %.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel H.
Dung môi khai triển: Amoniac - butanol (18 : 90).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong hỗn hợp *amoniac - ethanol 96 %* (1 : 9) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Hút 1 ml dung dịch thử (1) pha loãng thành 5 ml với hỗn hợp *amoniac - ethanol 96 %* (1 : 9).
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg sulfathiazol chuẩn trong hỗn hợp *amoniac - ethanol 96 %* (1 : 9) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50 mg sulfanilamid chuẩn trong hỗn hợp *amoniac - ethanol 96 %* (1 : 9) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml với cùng dung môi trên.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Sấy khô bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Phun bản mỏng với *dung dịch dimethylaminobenzaldehyd 0,1 % trong ethanol 96 %* có chứa 1 % (tt/tt) *acid hydrocloric (TT)*. Trên sắc ký đồ dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào không được đậm màu hơn vết chính thu được từ 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 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 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,00 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 0,200 g chế phẩm trong 50 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)*. Thêm 3 g *kali bromid (TT)*, làm lạnh dung dịch trong nước đá và chuẩn độ chậm bằng *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo ampe (Phụ lục 10.1).

1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CĐ)* tương đương với 25,53 mg $C_9H_9N_3O_2S_2$.

Bảo quản

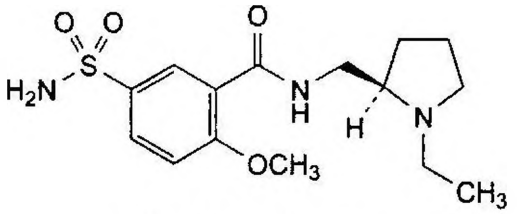
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm sulfonamid.

SULPIRID

Sulpiridum



và đồng phân đối quang

$C_{15}H_{23}N_3O_4S$ P.t.l: 341,4

Sulpirid là (*RS*)-*N*-[(1-ethylpyrolidin-2-yl)methyl]-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{15}H_{23}N_3O_4S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong methanol, khó tan trong ethanol 96 % và trong methylen clorid, tan trong các dung dịch acid vô cơ loãng và hydroxyd kiềm loãng.

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 sulpirid chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dạng đĩa nén.

B. Điểm chảy từ 177 °C đến 181 °C (Phụ lục 6.7).

C. Trong phần Tạp chất A: Quan sát bản mỏng thu được dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải có vị trí và kích thước tương tự với vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1).

D. Lấy khoảng 1 mg chế phẩm vào đĩa sứ, thêm 0,5 ml *acid sulfuric (TT)* và 0,05 ml *formaldehyd (TT)*. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm, dung dịch có huỳnh quang xanh lam.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *dung dịch acid acetic 2 M (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Tạp chất A

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254}.

Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - dioxan - methanol - methylen clorid (2 : 10 : 14 : 90).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *methanol (TT)*, siêu âm đến khi hòa tan hoàn toàn và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg sulpirid chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg tạp chất A chuẩn của sulpirid trong *methanol (TT)* 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 *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 1/2 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm cho Định tính C. Sau đó phun *dung dịch ninhydrin (TT)* lên bản mỏng và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min, quan sát dưới ánh sáng ban ngày.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), vết tương ứng với tạp chất A không được có màu đậm hơn màu của vết tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Dung dịch đệm pH 3,3 - methanol - acetonitril* (80 : 10 : 10).

Dung dịch đệm pH 3,3: Dung dịch chứa *kali dihydrophosphat (TT)* 0,68 % và *natri octansulfonat (TT)* 0,1 %, điều chỉnh đến pH 3,3 bằng *acid phosphoric (TT)*.

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

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg chế phẩm và 5 mg tạp chất B chuẩn của sulpirid trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

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

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với sulpirid (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất B 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 B và pic của sulpirid ít nhất là 2,5.

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

Tạp chất không xác định: Diện tích pic của bất kỳ tạp chất nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %);

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Bỏ qua các 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: [(2*RS*)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methanamin.

Tạp chất B: Methyl 2-methoxy-5-sulfamoylbenzoat.

Tạp chất C: Ethyl 2-methoxy-5-sulfamoylbenzoat.

Tạp chất D: Acid 2-methoxy-5-sulfamoylbenzoic.

Tạp chất E: 2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid.

Tạp chất F: 1-ethyl-2-[[(2-methoxy-5-sulfamoylbenzoyl)amino] methyl]pyrrolidin 1-oxid.

Tạp chất G: (*RS*)-*N*-[(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-2-hydroxy-5-sulfamoylbenzamid.

Clorid

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

Lắc 1,0 g chế phẩm với 20 ml *nước*. Lọc qua phễu lọc xốp số 4. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 5 ml *nước* để thử.

Sắt

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

Nung 1,0 g chế phẩm trong chén sứ. Cho 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*, 3 ml *nước* và 0,1 ml *acid nitric (TT)* vào cắn thu được. Đun nóng trên cách thủy vài phút. Chuyển dung dịch thu được vào ống nghiệm, tráng chén sứ bằng 4 ml *nước*. Tập trung nước rửa vào ống nghiệm và thêm *nước* vừa đủ 10 ml để thử.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 1 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; 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 80 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 34,14 mg $C_{15}H_{23}N_3O_4S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc chống loạn thần.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

NANG SULPIRID

Capsulae Sulpiridi

Là nang cứng chứa sulpirid.

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 sulpirid, $C_{15}H_{23}N_3O_4S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Hòa tan một lượng bột thuốc trong nang tương đương 0,2 g sulpirid trong 20 ml *methanol (TT)*, lắc 5 min, lọc

và bay hơi dịch lọc đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn phải phù hợp với phổ hồng ngoại của sulpirid chuẩn.

Độ hòa tan

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy

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

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 55,0 mg sulpirid chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, lắc để hòa tan hoàn toàn, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đến định mức, lắc đều. Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch này cho vào bình định mức 50 ml, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 291 nm ±1 nm. Dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng sulpirid, $C_{15}H_{23}N_3O_4S$, hòa tan từ viên dựa vào các độ hấp thụ đo được và nồng độ $C_{15}H_{23}N_3O_4S$ của dung dịch sulpirid chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng sulpirid, $C_{15}H_{23}N_3O_4S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,1 g sulpirid, hòa tan trong khoảng 50 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, siêu âm 5 min, thêm cùng dung môi cho đủ 100,0 ml, trộn đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT).*

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 0,1 g sulpirid chuẩn, hòa tan trong khoảng 50 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, siêu âm 5 min, thêm cùng dung môi cho đủ 100,0 ml, trộn đều. Pha loãng 5,0 ml dịch này thành 100,0 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT).*

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 291 nm, dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng sulpirid, $C_{15}H_{23}N_3O_4S$, dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng $C_{15}H_{23}N_3O_4S$ của sulpirid chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

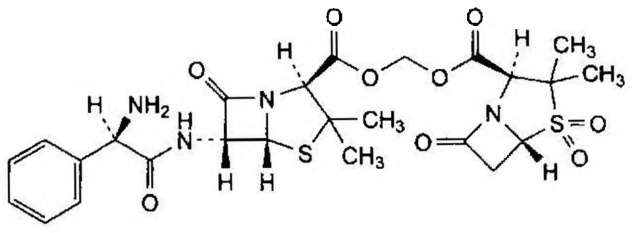
Thuốc chống loạn thần.

Hàm lượng thường dùng

50 mg.

SULTAMICILIN

Sultamicillinum



$C_{25}H_{30}N_4O_9S_2$ P.t.l.: 594,7

Sultamicilin là methylen(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-aminophenylacetyl] amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat(2*S*,5*R*)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ^6-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{25}H_{30}N_4O_9S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Sản phẩm được bán tổng từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hơi hút ẩm. Thực tế không tan trong nước và ethanol 96 %, rất 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 sultamicilin chuẩn.

Góc quay cực riêng

Từ +190° đến +210°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *dimethylformamid (TT)* và pha loãng thành 50,0 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 hoặc bảo quản các dung dịch này không quá 6 h ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.*

Pha động A: Dung dịch *natri dihydrophosphat (TT)* 4,68 g/l được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric (TT).*

Pha động B: Acetonitril (TT_1).

Dung dịch A: Methanol (TT_1) - acetonitril (TT_1) (20 : 80).

Dung dịch B: Hòa tan 1,56 g *natri dihyrophosphat (TT)* trong 900 ml *nước*. Thêm 7,0 ml *acid phosphoric (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.

Dung dịch mẫu trắng: Dung dịch B - dung dịch A (30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 35 ml dung dịch A và lắc siêu âm khoảng 1 min. Thêm 13 ml dung dịch B, trộn đều và lắc siêu âm khoảng 1 min. Pha loãng dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch B và trộn đều.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 70,0 mg sultamicilin tosilat chuẩn trong 35 ml dung dịch A và lắc siêu âm khoảng 1 min. Thêm 13 ml dung dịch B, trộn đều và lắc siêu âm khoảng 1 min. Pha loãng dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch B và trộn đều.

Dung dịch đối chiếu (2): Phân tán 15 mg sultamicilin tosilat chuẩn trong 20 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,04 %*

(TT) và lắc siêu âm khoảng 5 min. Thêm 20 ml dung dịch *acid hydrocloric (TT)* 0,36 g/l và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng dung dịch mẫu trắng.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 17,3 mg ampicilin trihydrat chuẩn (tạp chất C) và 15,0 mg sulbactam chuẩn (tạp chất A) trong *nước* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 5 mg sultamicilin chuẩn dùng định tính pic (chứa tạp chất G) trong 7,0 ml dung dịch A và lắc siêu âm khoảng 1 min. Pha loãng dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch B, trộn đều và lắc siêu âm trong khoảng 1 min.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3,5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Nhiệt độ cột: 25 °C.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 5 µl.

Cách tiến hành

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 15	95 → 30	5 → 70
15 - 16	30	70
16 - 16,5	30 → 95	70 → 5
16,5 - 20	95	5

Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2), (3), (4) và (5).

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo sultamicilin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) để xác định pic của tạp chất G. Thời gian lưu tương đối so với sultamicilin (thời gian lưu khoảng 9,3 min): Tạp chất A khoảng 0,41; acid ampicilin peniciloic khoảng 0,47; tạp chất B khoảng 0,50; tạp chất C khoảng 0,55; tạp chất D khoảng 0,94; tạp chất E khoảng 1,09; tạp chất F khoảng 1,26; tạp chất G khoảng 1,42.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic acid ampicilin peniciloic và pic tạp chất B ít nhất là 2,5 và độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic tạp chất C ít nhất là 2,5.

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

Tạp chất G: Diện tích pic tạp chất G không được lớn hơn diện tích pic sultamicilin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,3 %).

Tạp chất B: 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 (3) (0,3 %).

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,3 %).

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

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic sultamicilin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic sultamicilin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (3,0 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*S*,5*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptan-2-carboxylic-4,4-dioxid (sulbactam).

Tạp chất B: Acid 4-methylbenzensulfonic (acid *p*-toluensulfonic).

Tạp chất C: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl] amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-aza- bicyclo[3.2.0] heptan-2-carboxylic (ampicilin).

Tạp chất D: Acid [[(2*R*)-aminophenylacetyl]amino][(4*S*)-4-[[[[[(2*S*,5*R*)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ^6-thia-1-azabicyclo [3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]oxy]methoxy]carbonyl]-5,5-dimethylthiazolidin-2-yl]acetic (acid peniciloic của sultamicilin).

Tạp chất E: Methylen (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-6-[[(2*R*)-[(1-methyl-4-oxopentyliden)amino]phenyl-acetyl]amino]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (2*S*,5*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat.

Tạp chất F: Methylen (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*) -aminophenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]amino]phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (2*S*,5*R*)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ^6-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptan-2-carboxylat (ampicilin sultamicilin amid).

Tạp chất G: Methylen (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-[[[[(2*R*)-amino-phenylacetyl]amino][(4*S*)-4-[[[[[(2*S*,5*R*)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ^6-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]oxy] methoxy]carbonyl]-5,5-dimethylthiazolidin-2-yl]acetyl]amino] phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0]heptan-2-carboxylat (2*S*,5*R*)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ^6-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (sultamicilin dimer).

Ethyl acetat

Không được quá 2,5 %.

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

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 7,0 ml hỗn hợp *nước - dimethylformamid* (1 : 99).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,200 g *ethyl acetat (TT)* trong 240 ml hỗn hợp *nước - dimethylformamid* (1 : 99), sau đó pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 7,0 ml với hỗn hợp *nước - dimethylformamid* (1 : 99).

Đậy ngay các lọ bằng nút cao su kín có phủ polytetra fluoroethylen và kẹp nắp nhôm bảo vệ. Lắc để thu được dung dịch đồng nhất.

Điều kiện sắc ký:
Cột silica nung chảy kích thước (50 m × 0,32 mm), phủ lớp pha tĩnh *poly(dimethyl)siloxan* dày 1,8 µm hoặc 3,0 µm.
Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký.*
Detector ion hóa ngọn lửa.
Vận tốc tuyến tính: 35 cm/s.
Tỉ lệ chia dòng: 1 : 5.
Điều kiện tiêm pha hơi tĩnh:
Nhiệt độ cân bằng: 105 °C
Thời gian cân bằng: 45 min.
Nhiệt độ đường dẫn mẫu: 110 °C.
Thời gian điều áp: 30 s.
Chương trình nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 6	70
	6 - 16	70 → 220
	16 - 18	220
Buồng tiêm		140
Detector		250

Thể tích tiêm: 1 ml.
Thời gian lưu tương đối so với dimethylformamid (thời gian lưu khoảng 14 min): Ethyl acetat khoảng 0,7.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Dung dịch thử: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - acetonitril* (40 : 60) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12 ml tiến hành thử theo phương pháp 2. Dùng dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb để chuẩn bị mẫu đối chiếu.
Dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb được pha từ *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT)* bằng hỗn hợp *methanol - acetonitril* (40 : 60).

Nước
Không được quá 1,0 %. (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,50 g chế phẩm.

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

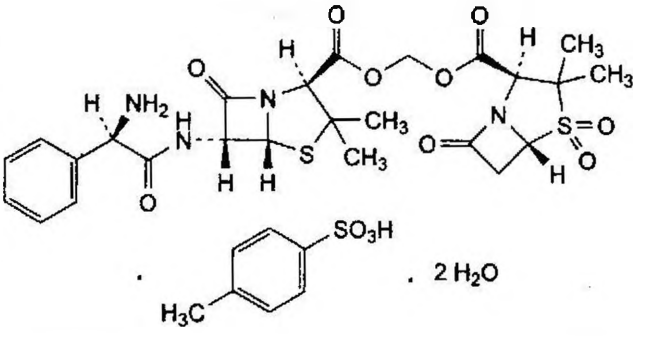
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Tiến hành như mô tả trong phần Tạp chất liên quan với những thay đổi sau:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).
Tính hàm lượng phần trăm của sultamicilin ($C_{25}H_{30}N_4O_9S_2$) trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{25}H_{30}N_4O_9S_2$ trong sultamicilin tosilat chuẩn và nhân hàm lượng sultamicilin tosilat với 0,7752.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Thuốc ức chế enzym beta-lactamase.

Chế phẩm
Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch.

SULTAMICILIN TOSILAT DIHYDRAT
Sultamicillini tosilas dihydricus



$C_{25}H_{30}N_4O_9S_2.C_7H_8O_3S.2H_2O$ P.t.l: 803

Sultamicilin tosilat dihydrat là 4-methylbenzensulfonat của methylen (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-aminophenyl- acetyl]-amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptan-2-carboxylat(2*S*,5*R*)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat dihydrat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{32}H_{38}N_4O_{12}S_3$, tính theo chế phẩm khan.
Sản phẩm được bán tổng từ một sản phẩm lên men.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, hơi 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 sultamicilin tosilat chuẩn.

Góc quay cực riêng
Từ +178° đến +195°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong *dimethylformamid (TT)* và pha loãng thành 50,0 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 hoặc bảo quản các dung dịch này không quá 6 h ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.
Pha động A: Dung dịch *natri dihydrophosphat (TT)* 4,68 g/l được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric (TT).*
Pha động B: Acetonitril (TT_1).

Dung dịch A: Methanol (TT_1) - acetonitril (TT_1) (20 : 80).
Dung dịch B: Hòa tan 1,56 g *natri dihyrophosphat (TT)* trong 900 ml *nước*. Thêm 7,0 ml *acid phosphoric (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.
Dung dịch mẫu trắng: Dung dịch B - dung dịch A (30 : 70).
Dung dịch thử: Hòa tan 70,0 mg chế phẩm trong 35 ml dung dịch A và siêu âm khoảng 1 min. Thêm 13 ml dung dịch B, trộn đều và siêu âm khoảng 1 min. Pha loãng dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch B và trộn đều.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 70,0 mg sultamicilin tosilat chuẩn trong 35 ml dung dịch A và siêu âm khoảng 1 min. Thêm 13 ml dung dịch B, trộn đều và siêu âm khoảng 1 min. Pha loãng dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch B và trộn đều.
Dung dịch đối chiếu (2): Phân tán 15 mg chế phẩm trong 20 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,04 % (TT)* và siêu âm khoảng 5 min. Thêm 20 ml dung dịch *acid hydrocloric (TT)* 0,36 g/l và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 70,0 ml dung dịch A và siêu âm khoảng 1 min. Thêm 25 ml dung dịch B, trộn đều và siêu âm khoảng 1 min. Pha loãng dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch B và trộn đều. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch mẫu trắng.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 32,3 mg ampicilin trihydrat chuẩn (tạp chất B) và 7,0 mg sulbactam chuẩn (tạp chất A) trong *nước* và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3,5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.
Nhiệt độ cột: 25 °C.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 5 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 15	95 → 30	5 → 70
15 - 16	30	70
16 - 16,5	30 → 95	70 → 5
16,5 - 20	95	5

Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).
Thời gian lưu tương đối so với sultamicilin (thời gian lưu khoảng 9,3 min): Tạp chất A khoảng 0,41; acid ampicilin peniciloic khoảng 0,47; tosilat khoảng 0,50; tạp chất B khoảng 0,55; tạp chất C khoảng 0,94; tạp chất D khoảng 1,09; tạp chất F khoảng 1,23; tạp chất E khoảng 1,26; tạp chất G khoảng 1,42.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic acid ampicilin peniciloic và pic tosilat ít nhất là 2,5 và độ phân giải giữa pic tosilat và pic tạp chất B ít nhất là 2,5.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử,
Tạp chất B: 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 (4) (2,0 %).
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,5 %).
Tạp chất C, D, E, F, G: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic sultamicilin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).
Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic sultamicilin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 lần diện tích pic sultamicilin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (4,0 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic sultamicilin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid (2*S*,5*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0] heptan-2-carboxylic 4,4-dioxid (sulbactam).
Tạp chất B: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-phenylacetyl] amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (ampicilin).
Tạp chất C: Acid [[(2*R*)-aminophenylacetyl]amino][(4*S*)-4-[[[[[(2*S*,5*R*)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl] carbonyl]oxy]methoxy]carbonyl]-5,5-dimethylthiazolidin-2-yl]acetic (acid peniciloic của sultamicilin).
Tạp chất D: Methylen(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-6-[[(2*R*)-[(1-methyl-4-oxopentyliden)amino]phenyl-acetyl]amino]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (2*S*,5*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat.
Tạp chất E: Methylen bis[(2*S*,5*R*)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat] (sulbactam methylen ester).
Tạp chất F: Methylen (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-aminophenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]amino]-phenylacetyl] amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat(2*S*,5*R*)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (ampicilin sultamicilin amid).
Tạp chất G: Methylen (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-[[[[(2*R*)-amino-phenylacetyl]amino][(4*S*)-4-[[[[[(2*S*,5*R*)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]-carbonyl]oxy] methoxy]carbonyl]-5,5-dimethylthiazolidin-2-yl]acetyl]amino] phenylacetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0]heptan-2-carboxylat (2*S*,5*R*)-3,3-dimethyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat (sultamicilin dimer).

Ethyl acetat
Không được quá 2,0 %.
Phương pháp sắc ký khí tiêm pha hơi (Phụ lục 5.2).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 7,0 ml hỗn hợp *nước - dimethylformamid* (1 : 99).
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,200 g *ethyl acetat (TT)* trong 240 ml hỗn hợp *nước - dimethylformamid* (1 : 99),

sau đó pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 7,0 ml với hỗn hợp *nước - dimethylformamid* (1 : 99).
Đậy ngay các lọ bằng nút cao su kín có phủ polytetra fluoroethylen và kẹp nắp nhôm bảo vệ. Lắc để thu được dung dịch đồng nhất.
Điều kiện sắc ký:
Cột silica nung chảy kích thước (50 m × 0,32 mm) phủ lớp pha tĩnh *poly(dimethyl)siloxan* dày 1,8 µm hoặc 3,0 µm.
Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký.*
Detector ion hóa ngọn lửa.
Vận tốc tuyến tính: 35 cm/s.
Tỉ lệ chia dòng: 1 : 5.
Điều kiện tiêm pha hơi:
Nhiệt độ cân bằng: 105 °C.
Thời gian cân bằng: 45 min.
Nhiệt độ đường dẫn mẫu: 110 °C.
Thời gian điều áp: 30 s.
Chương trình nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 6	70
	6 - 16	70 → 220
	16 - 18	220
Buồng tiêm		140
Detector		250

Thể tích tiêm: 1 ml.
Thời gian lưu tương đối so với dimethylformamid (thời gian lưu khoảng 14 min): Ethyl acetat khoảng 0,7.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Dung dịch thử: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - acetonitril* (40 : 60) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12 ml tiến hành thử theo phương pháp 2. Dùng dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb để chuẩn bị mẫu đối chiếu.
Dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb được pha từ *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT)* bằng hỗn hợp *methanol - acetonitril* (40 : 60).

Nước
Từ 4,0 % đến 6,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,200 g chế phẩm.

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

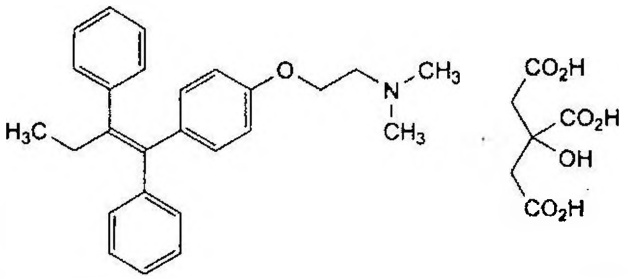
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Tiến hành như mô tả trong phần Tạp chất liên quan với những thay đổi sau:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).
Tính hàm lượng phần trăm của sultamicilin tosilat trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{32}H_{38}N_4O_{12}S_3$ trong sultamicilin tosilat chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Thuốc ức chế enzym beta-lactamase.

Chế phẩm
Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch.

TAMOXIFEN CITRAT
Tamoxifeni Citras



$C_{26}H_{29}NO.C_6H_8O_7$ P.t.l: 563,6

Tamoxifen citrat là 2-[4-[(*Z*)-1,2-diphenylbut-1-enyl]phenoxy]-*N,N*- dimethylethanamin dihydrogen 2-hydroxypropan-1,2,3-tricarboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{26}H_{29}NO.C_6H_8O_7$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, đa hình.
Tan trong methanol, khó tan trong nước và aceton.

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 tamoxifen citrat chuẩn. Nếu so sánh phổ có sự khác nhau thì hòa tan mẫu thử và mẫu đối chiếu riêng biệt trong *aceton (TT)*, bay hơi đến khô và dùng cắn để đo phổ mới.
B. Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *methanol (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 đến 350 nm có hai hấp thụ cực đại ở 237 nm và 275 nm. Tỉ số độ hấp thụ ở bước sóng 237 so với độ hấp thụ ở bước sóng 275 nm từ 1,45 đến 1,65.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel F_{254}.
Dung môi khai triển: Triethylamin - toluen (10 : 90)

sau đó pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 7,0 ml với hỗn hợp *nước - dimethylformamid* (1 : 99).

Đậy ngay các lọ bằng nút cao su kín có phủ polytetra fluoroethylen và kẹp nắp nhôm bảo vệ. Lắc để thu được dung dịch đồng nhất.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy kích thước (50 m × 0,32 mm) phủ lớp pha tĩnh *poly(dimethyl)siloxan* dày 1,8 µm hoặc 3,0 µm.

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký.*

Detector ion hóa ngọn lửa.

Vận tốc tuyến tính: 35 cm/s.

Tỉ lệ chia dòng: 1 : 5.

Điều kiện tiêm pha hơi:

Nhiệt độ cân bằng: 105 °C.

Thời gian cân bằng: 45 min.

Nhiệt độ đường dẫn mẫu: 110 °C.

Thời gian điều áp: 30 s.

Chương trình nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 6	70
	6 - 16	70 → 220
	16 - 18	220
Buồng tiêm		140
Detector		250

Thể tích tiêm: 1 ml.

Thời gian lưu tương đối so với dimethylformamid (thời gian lưu khoảng 14 min): Ethyl acetat khoảng 0,7.

Kim loại nặng

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

Dung dịch thử: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - acetonitril* (40 : 60) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12 ml tiến hành thử theo phương pháp 2. Dùng dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb được pha từ *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT)* bằng hỗn hợp *methanol - acetonitril* (40 : 60).

Nước

Từ 4,0 % đến 6,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Tiến hành như mô tả trong phần Tạp chất liên quan với những thay đổi sau:

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

Tính hàm lượng phần trăm của sultamicilin tosilat trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{32}H_{38}N_4O_{12}S_3$ trong sultamicilin tosilat chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

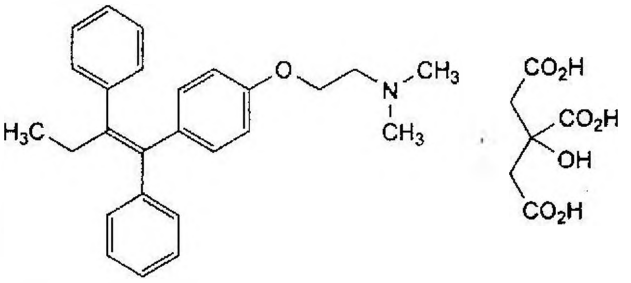
Thuốc ức chế enzym beta-lactamase.

Chế phẩm

Viên nén, nang, bột pha hỗn dịch.

TAMOXIFEN CITRAT

Tamoxifeni Citras



$C_{26}H_{29}NO.C_6H_8O_7$ P.t.l: 563,6

Tamoxifen citrat là 2-[4-[(*Z*)-1,2-diphenylbut-1-enyl]phenoxy]-*N*,*N*- dimethylethanamin dihydrogen 2-hydroxypropan-1,2,3-tricarboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{26}H_{29}NO.C_6H_8O_7$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, đa hình.

Tan trong methanol, khó tan trong nước và aceton.

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 tamoxifen citrat chuẩn. Nếu so sánh phổ có sự khác nhau thì hòa tan mẫu thử và mẫu đối chiếu riêng biệt trong *aceton (TT)*, bay hơi đến khô và dùng cắn để đo phổ mới.

B. Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *methanol (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 đến 350 nm có hai hấp thụ cực đại ở 237 nm và 275 nm. Tỉ số độ hấp thụ ở bước sóng 237 so với độ hấp thụ ở bước sóng 275 nm từ 1,45 đến 1,65.

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

Bản mỏng: *Silica gel* F_{254}.

Dung môi khai triển: *Triethylamin - toluen* (10 : 90)

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): Hoà tan 10 mg tamoxifen citrat chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hoà tan 10 mg tamoxifen citrat chuẩn và 10 mg clomifen citrat chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 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 3/4 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ngoài không khí. Kiểm tra dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng 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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách riêng biệt.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Trộn đều 40 thể tích *acetonitril (TT)* và 60 thể tích dung dịch chứa 0,09 % *natri dihydrophosphat (TT)* và 0,48 % *N,N-dimethyloctylamin (TT)*, điều chỉnh pH đến 3,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha các dung dịch sau trong điều kiện tránh ánh sáng và dùng ngay sau khi pha:
Dung dịch thử: Hòa tan 15,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 15 mg tamoxifen citrat chuẩn dùng cho thử hiệu năng trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.
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 240 nm.
Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Cân bằng cột với pha động trong 30 min.
Thời gian chạy sắc ký bằng 2 lần thời gian lưu của tamoxifen.
Tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1), sắc ký đồ thu được phải tương ứng với sắc ký đồ cung cấp kèm theo tamoxifen citrat chuẩn dùng cho thử hiệu năng và pic tạp chất F phải được tách khỏi pic chính đến tận đường nền. Độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic tạp chất F không nhỏ hơn 3.
Yêu cầu:
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Tạp chất A, B, C, D, E, F, G, H: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).
Tổng diện tích pic các tạp chất (trừ tạp chất A): Không được quá 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %) và pic tương ứng với citrat (thời gian lưu khoảng 2,5 min).
Ghi chú:
Tạp chất A: 2-[4-[(*E*)-1,2-diphenylbut-1-enyl]phenoxy]-*N,N*-dimethylethanamin [(*E*)-isomer],
Tạp chất B: 1-[4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl]-1,2-diphenylbutan-1-ol,
Tạp chất C: 2-[4-[(*EZ*)-1,2-diphenylethenyl]phenoxy]-*N,N*-dimethylethanamin,
Tạp chất D: 2-[4-[(*EZ*)-1,2-diphenylprop-1-enyl]phenoxy]-*N,N*-dimethylethanamin,
Tạp chất E: 2-[2-[(*EZ*)-1,2-diphenylbut-1-enyl]phenoxy]-*N,N*-dimethylethanamin,
Tạp chất F: 2-[4-[(*Z*)-1,2-diphenylbut-1-enyl]phenoxy]-*N*-methylethanamin,
Tạp chất G: (2*RS*)-1-[4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl]-2-phenylbutan-1-on,
Tạp chất H: 2-[4-[(*Z*)-1-[4-[(*RS*)-[4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl]phenylmethyl]phenyl]-2-phenylbut-1-enyl]phenoxy]-*N,N*-dimethylethanamin.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 65 °C; 4 h trong chân không).

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

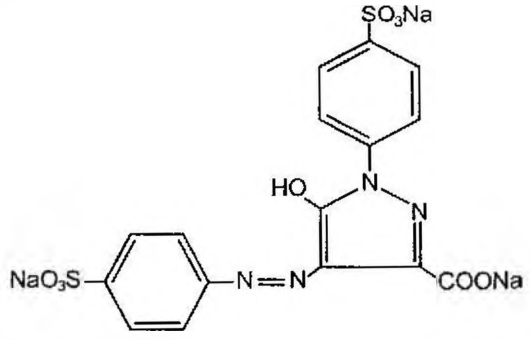
Định lượng
Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 75 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* dùng *dung dịch naphtolbenzein (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 56,36 mg $C_{32}H_{37}NO_8$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống ung thư đối kháng thụ thể estrogen.

Chế phẩm
Viên nén.

TARTRAZIN
Tartrazinum



$C_{16}H_9N_4Na_3O_9S_2$ P.t.l: 534,4

Tartrazin là trinatri hydroxy-5-(sulfonato-4-phenyl)-1-[(sulfonato-4-phenyl)azo]-4-1*H*-pyrazolcarboxylat-3, phải chứa ít nhất 85,0 % $C_{16}H_9N_4Na_3O_9S_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu vàng cam sẫm. Dễ tan trong nước, ít tan trong ethanol, gần như không tan trong aceton và methylen clorid. Dung dịch 0,1 % (kl/tt) có màu vàng tươi.

Định tính

A. Pha loãng 1 ml dung dịch S (xem Độ trong của dung dịch) thành 100 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 230 nm đến 550 nm có hai hấp thụ cực đại ở 256 nm ± 5 nm và 430 nm ± 3 nm.

Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 100 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 230 nm đến 550 nm có hai hấp thụ cực đại ở 260 nm ± 5 nm và 396 nm ± 3 nm.

B. Trong phần Chất màu liên quan, vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải phù hợp với vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước.

Độ trong của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2).

Chất màu liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel G.*

Dung môi khai triển: *Amoniac đậm đặc - nước - ethanol - n-butanol* (10 : 25 : 25 : 50).

Dung môi hòa tan: Hỗn hợp *nước - methanol* (1 : 1).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 40 mg chế phẩm trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 2 ml dung dịch thử (1) thành 10 bằng dung môi hòa tan.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40 mg tartrazin chuẩn trong dung môi hòa tan và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20 ml bằng dung môi hòa tan.

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 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng ban ngày. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1), ngoài vết chính ra, không được có vết nào đậm màu hơn vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2).

Chất chiết được bằng ether

Không được quá 0,5 %.

Cân chính xác 2,0 g chế phẩm (đã sấy trong chân không ở nhiệt độ 60 °C tới khối lượng không đổi) vào bình định mức màu nâu 200 ml, thêm *ether khan (TT)* vừa đủ đến vạch. Lắc cơ học trong 30 min, lọc. Lấy 100,0 ml dịch lọc, cho bay hơi đến khô trong chân không ở nhiệt độ 20 °C. Làm khô cắn trong bình hút ẩm tới khối lượng không đổi. Khối lượng cắn thu được không được quá 5 mg.

Chất không tan trong nước

Không được quá 0,2 %.

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 200 ml *nước* bằng cách đun nóng tới khoảng 90 °C. Để nguội, lọc qua phễu thủy tinh xốp số 4 đã được sấy khô ở 100 °C đến 105 °C tới khối lượng không đổi. Rửa cắn thu được với *nước* cho đến khi thu được dịch lọc không màu. Sấy cắn ở 100 °C đến 105 °C tới khối lượng không đổi. Khối lượng cắn thu được không được quá 4 mg.

Amin thơm bậc nhất

Không được quá 40 phần triệu.

Hòa tan cắn thu được ở phần Chất chiết được bằng ether trong 10 ml *toluen (TT)*. Lấy 2,5 ml dung dịch thu được, thêm 6 ml *nước* và 4 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (TT)*. Lắc mạnh, để yên cho tách lớp, loại bỏ lớp hữu cơ. Thêm vào pha nước 0,4 ml *dung dịch natri nitrit 0,25 %* mới pha. Lắc đều và để yên 1 min. Thêm 0,8 ml *dung dịch amoni sulfamat 0,5 %* và để yên 1 min. Thêm 2 ml *dung dịch N-(1-naphthyl)-ethylendiamin dihydroclorid 0,5 % (TT)*. Để yên 1 h. Dung dịch không được đậm màu hơn dung dịch đối chiếu được chuẩn bị bằng cách thay pha nước bằng hỗn hợp 1 ml *dung dịch naphthylamin 0,001 % (TT)*, 5 ml *nước* và 4 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (TT)*.

Crom hòa tan

Không được quá 50 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 25 ml *nước* bằng cách đun nóng tới khoảng 90 °C. Để nguội, thêm *nước* vừa đủ 25 ml, lọc qua phễu thủy tinh xốp số 4.

Các dung dịch chuẩn: Dùng *dung dịch crom mẫu 100 phần triệu Cr (TT)* để pha các dung dịch chuẩn 0,5 phần triệu, 1 phần triệu và 2 phần triệu.

Cách tiến hành: Sử dụng máy quang phổ hấp thụ nguyên tử có trang bị đèn cathod rỗng crom, đầu đốt sử dụng ngọn lửa acetylen - không khí nén. Đo độ hấp thụ của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 357,9 nm. Từ độ hấp thụ đo được của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử, tính hàm lượng crom hòa tan trong chế phẩm.

Kim loại nặng

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

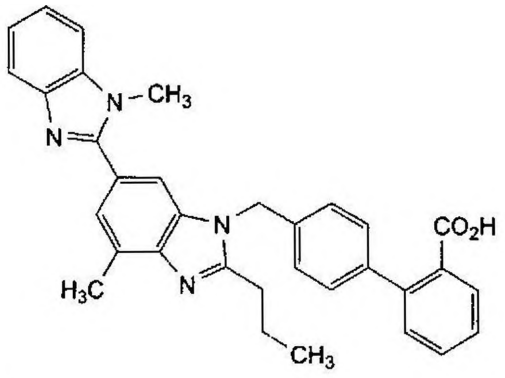
Lấy 1,0 g chế phẩm và tiến hành theo phương pháp 3. Dùng 2,0 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Định lượng
Cân chính xác khoảng 0,150 g chế phẩm đã sấy trong chân không ở nhiệt độ 60 °C tới khối lượng không đổi, hòa tan trong dung dịch *amoni acetat 2 M (TT)* mới pha và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 200,0 ml bằng dung dịch *amoni acetat 2 M (TT)* mới pha. Pha dung dịch chuẩn tương tự trong cùng điều kiện, dùng khoảng 0,150 g tartrazin chuẩn đã sấy trong chân không ở nhiệt độ 60 °C tới khối lượng không đổi.
Phổ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử có một hấp thụ cực đại ở khoảng bước sóng 426 nm, không lệch quá 5 nm so với bước sóng hấp thụ cực đại của dung dịch chuẩn đo trong cùng điều kiện. Đo độ hấp thụ của hai dung dịch tại bước sóng hấp thụ cực đại.
Tính hàm lượng $C_{16}H_9N_4Na_3O_9S_2$ trong chế phẩm, dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ của dung dịch chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Tá dược màu.

TELMISARTAN
Telmisartanum



$C_{33}H_{30}N_4O_2$ P.t.l: 514,6

Telmisartan là acid 4'-[[4-methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-carboxylic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{33}H_{30}N_4O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc hơi vàng nhạt, đa hình.
Thực tế không tan trong nước, khó tan trong methanol, hơi tan trong methylen clorid và tan trong dung dịch natri hydroxyd 1 M.

Định tính
Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của telmisartan chuẩn. Nếu phổ thu được ở dạng rắn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và telmisartan chuẩn trong *ethanol khan (TT)* nóng, bay hơi đến khô và ghi phổ mới của cắn thu được.

Màu sắc của dung dịch
Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch phải không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu V_4 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Hòa tan 2,0 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 3,5 g *natri pentansulfonat (TT)* trong *nước*, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric 10 % (TT)* và pha loãng thành 1000 ml với *nước*.
Pha động B: Methanol (TT_2) - acetonitril (TT_1) (20 : 80).
Dung dịch thử: Thêm vào 25 mg chế phẩm khoảng 5 ml *methanol (TT)* và 100 µl *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Hòa tan bằng lắc siêu âm và pha loãng thành 50 ml với *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml với *methanol (TT)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan chất chuẩn có trong 1 lọ telmisartan chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B, C, E và F) trong 2 ml *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Thêm vào 5 mg telmisartan chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất D) khoảng 5 ml *methanol (TT)* và 100 µl *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Hòa tan bằng lắc siêu âm và pha loãng thành 10 ml với *methanol (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) với kích thước lỗ xốp 10 nm.
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 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 - 3	70	30
3 - 28	70 → 20	30 → 80

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo telmisartan chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để định tính các pic tạp chất A, B, C, E và F. Sử dụng sắc ký đồ kèm theo telmisartan chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để định tính pic của tạp chất D. Thời gian lưu tương đối so với telmisartan (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất A khoảng 0,2; tạp chất E khoảng 0,6; tạp chất F khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,9; tạp chất C khoảng 1,5; tạp chất D khoảng 1,6.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải giống sắc ký đồ kèm theo telmisartan

chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic của tạp chất B và pic telmisartan ít nhất bằng 3,0.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Tạp chất C và D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).
Tạp chất A và B: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của 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 diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).
Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).
Bỏ qua những pic có diện tích không lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 4-methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol.
Tạp chất B: Acid 4'-[[7-methyl-5-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-carboxylic.
Tạp chất C: 1,1-dimethylethyl 4'-[[4-methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl] biphenyl-2-carboxylat.
Tạp chất D: Chưa xác định.
Tạp chất E: Acid 1-[(2'-carboxybiphenyl-4-yl)methyl]-4-methyl-2-propyl-1*H*-benzimidazol-6-carboxylic.
Tạp chất F: 4'-[[4-methyl-6-(1-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-carboxamid.

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 0,190 g chế phẩm trong 5 ml *acid formic khan (TT)*. Thêm 75 ml *anhydrid acetic (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 25,73 mg $C_{33}H_{30}N_4O_2$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Đối kháng thụ thể angiotensin II (AT_1).

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN TELMISARTAN
Tabellae Telmisartani

Là viên nén chứa telmisartan.
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 telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Độ hòa tan, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải tương ứng với phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch chuẩn.
B. 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 telmisartan trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Hòa tan 0,5 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, thêm 2 ml *triethylamin (TT)*, điều chỉnh đến pH 3,2 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha động B: *Acetonitril (TT)*.
Dung môi pha mẫu: Hòa 2 ml *triethylamin (TT)* trong 800 ml *nước*, thêm 200 ml *methanol (TT)*.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Phân tán một lượng bột viên tương ứng với 100 mg telmisartan trong 100,0 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm khoảng 45 min và lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch có chứa telmisartan chuẩn trong dung môi pha mẫu, nồng độ 0,005 mg/ml.
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 298 nm.
Tốc độ dòng: 1,8 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	78	22
6	80	20
7	70	30
15	60	40
25	60	40
26	40	60
35	20	80
40	78	22

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, phép thử chỉ có giá trị khi số đĩa lý

thuyết không nhỏ hơn 3000, hệ số đối xứng không lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu không lớn hơn 5,0 %.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, trên sắc ký đồ thu được, bất kỳ pic phụ nào không được có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2,0 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy
Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm pH 7,5.
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 30 min.
Dung dịch đệm pH 7,5: Hòa tan 13,61 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 800 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 7,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, thêm *nước* đến vừa đủ 1000 ml.
Cách tiến hành:
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ telmisartan khoảng 0,011 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 44 mg telmisartan chuẩn và chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng với *methanol (TT)* vừa đủ thể tích. Pha loãng dung dịch này với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ telmisartan khoảng 0,011 mg/ml.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 296 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng.
Tính hàm lượng telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{33}H_{30}N_4O_2$ trong telmisartan chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

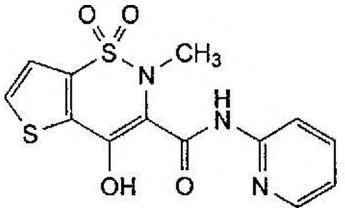
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Hòa tan 2,72 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong vừa đủ 1000 ml *nước*, thêm 2 ml *triethylamin (TT)* và chỉnh đến pH 2,4 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha động: *Dung dịch đệm - acetonitril* (60 : 40).
Dung môi pha mẫu: Hòa 2 ml *triethylamin (TT)* trong 800 ml *nước*, thêm 200 ml *methanol (TT)*.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 40 mg telmisartan chuẩn, hòa tan và pha loãng bằng dung môi pha mẫu vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
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 40 mg telmisartan vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm khoảng 45 min. Để nguội đến nhiệt độ phòng, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml với dung môi pha mẫu.
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 298 nm.
Tốc độ dòng: 1 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, phép thử chỉ có giá trị khi số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 3000, hệ số đối xứng của pic telmisartan không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng telmisartan, $C_{33}H_{30}N_4O_2$, trong mỗi viên dựa vào diện tích pic telmisartan thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{33}H_{30}N_4O_2$ trong telmisartan chuẩn.

Bảo quản
Để nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Đối kháng thụ thể angiotensin II (loại AT_1).

Hàm lượng thường dùng
20 mg; 40 mg; 80 mg.

TENOXICAM
Tenoxicamun



$C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ P.t.l: 337,4

Tenoxicam là 4-hydroxy-2-methyl-*N*-(pyridin-2-yl)-2*H*-thieno[2,3-*e*]1,2-thiazin-3-carboxamid 1,1-dioxyd, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh màu vàng, đa hình. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong methylen clorid, rất ít tan trong ethanol khan, tan trong dung dịch acid và dung dịch kiềm.

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

Nếu phổ của chế phẩm và chuẩn ở trạng thái rắn có sự khác biệt thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong một lượng nhỏ *methylen clorid (TT)*, bay hơi trên cách thủy đến khô, ghi phổ của cắn mới thu được.

Độ trong của dung dịch

Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2).

Tạp chất liên quan

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

Pha động A: Hỗn hợp *methanol (TT_2) - nước* (25 : 75), điều chỉnh đến pH 3,2 bằng *dung dịch acid phosphoric 1,5 M (TT)*.

Pha động B: Hỗn hợp *methanol (TT_2) - nước* (75 : 25), điều chỉnh đến pH 3,2 bằng *dung dịch acid phosphoric 1,5 M (TT)*.

Hỗn hợp dung môi: Hỗn hợp *acetonitril - nước* (1 : 1), điều chỉnh đến pH 3,2 bằng *dung dịch acid phosphoric 1,5 M (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 35 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi, siêu âm 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 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 (2): Hòa tan 7 mg *pyrindin-2-amin (TT)* (tạp chất A) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan hỗn hợp tạp chất chuẩn của tenoxicam (chứa tạp chất B, G và H) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *cyanosilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3,5 µm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 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 - 5	96	4
5 - 16	96 → 76	4 → 24
16 - 25	76	24

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 cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chất chuẩn của tenoxicam và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất B, G và H. Để định tính pic của tạp chất G và H, hai pic này có thể bị đảo thứ tự rửa giải, phải so sánh chiều cao các pic này với các pic tương ứng trên sắc ký đồ được cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chất chuẩn của tenoxicam.

Thời gian lưu tương đối so với tenoxicam (thời gian lưu khoảng 12 min): Tạp chất A khoảng 0,1; tạp chất G khoảng 0,85; tạp chất H khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,3.

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 H (hoặc tạp chất G nếu pic bị đảo thứ tự rửa giải) và pic của tenoxicam ít nhất là 1,3; độ phân giải giữa pic của tạp chất G và pic của tạp chất H ít nhất là 1,3. Nếu cần, để đạt độ phân giải theo yêu cầu thì điều chỉnh pH của pha động trong khoảng từ 3,0 đến 3,4.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với 0,2, của tạp chất B với 2,0.

Tạp chất A, B: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

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 (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Pyridin-2-amin.

Tạp chất B: Methyl 4-hydroxy-2-methyl-2*H*-thieno[2,3-*e*]1,2-thiazine-3-carboxylat 1,1- dioxid.

Tạp chất C: *N*-methylthiophen-2-carboxamid.

Tạp chất D: *N*-methyl-*N'*-(pyridin-2-yl)-ethandiamid.

Tạp chất E: 2-Methylthieno[2,3-*d*]isothiazol-3(2*H*)-on 1,1-dioxid.

Tạp chất F: 4-Hydroxy-*N*,2-dimethyl-*N*-(pyridin-2-yl)-2*H*-thieno[2,3-*e*]1,2-thiazine-3-carboxamid 1,1-dioxid.

Tạp chất G: 4-Hydroxy-2-methyl-2*H*-thieno[2,3-*e*]1,2-thiazin-3-carboxamid 1,1-dioxid.

Tạp chất H: Acid 3-[(methylamino)sulfonyl]thiophen-2-carboxylic.

Kim loại nặng

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

Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 5 ml *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,000 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 0,250 g chế phẩm trong 5 ml *acid formic khan (TT)*. Thêm 70 ml *acid acetic khan (TT)*. Định lượng bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 33,74 mg $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Ức chế cyclo-oxygenase, giảm đau, kháng viêm.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, viên nén.

VIÊN NÉN TENOXICAM
Tabellae Tenoxicami

Là viên nén chứa tenoxicam.
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 tenoxicam, $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$, từ 92,5 % 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* F_{254}.
Dung môi triển khai: *Acid formic khan - aceton - dicloromethan* (4 : 30 : 70).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên đã nghiền mịn có chứa khoảng 20 mg tenoxicam, thêm 20 ml *dicloromethan (TT)*, lắc siêu âm 15 min, ly tâm và sử dụng phần dung dịch phía trên.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch tenoxicam chuẩn 0,1 % trong *dicloromethan (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Sau khi triển khai, 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 phải có vị trí, màu sắc và kích thước phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với pic tenoxicam 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 đệm phosphat pH 6,8*.
Dung dịch đệm phosphat pH 6,8: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 500 ml *nước*, thêm 23 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, pha loãng thành 1000 ml với *nước* và điều chỉnh đến pH 6,8 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* hoặc *dung dịch acid phosphoric* 10 % *(TT)*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc (nếu cần) với môi trường hòa tan để có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 368 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch tenoxicam chuẩn có nồng độ tương đương, pha trong môi trường hòa tan. Tính lượng tenoxicam, $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$, được hòa tan dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng của $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ trong tenoxicam chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng tenoxicam 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: Hòa tan 0,12 g *natri lauryl sulfat (TT)* trong 700 ml *methanol (TT)*, trộn với 1000 ml dung dịch *kali dihydrophosphat 0,05 M (TT)* và điều chỉnh đến pH 2,8 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch thử: Lắc một lượng viên chứa khoảng 0,1 g tenoxicam với 100 ml *acetonitril* 50 % trong 70 min, thỉnh thoảng lắc trong siêu âm. Để yên trong 10 min, hút 5 ml dung dịch trong phía trên pha loãng thành 20 ml với pha động, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml với pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) nhồi pha tĩnh B (Cột Nucleosil C8, 5 µm là thích hợp) và tiền cột nhồi pha tĩnh B (10 µm).
Tốc độ dòng: 0,7 ml/min.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Cân bằng cột với pha động trong 3 h.
Tiến hành sắc ký lần lượt với các dung dịch trên.
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, không được có bất kỳ pic phụ nào có diện tích lớn hơn pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %) và tổng diện tích của các pic phụ đó không được lớn hơn bốn lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2 %).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, điều kiện sắc ký thực hiện như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Dung dịch thử: Lắc 10 viên chế phẩm với 200 ml *acetonitril* 50 % trong 70 min, thỉnh thoảng lắc trong siêu âm. Để yên trong 10 min, pha loãng một thể tích thích hợp dung dịch trong ở phía trên với pha động để được dung dịch có nồng độ tenoxicam khoảng 0,025 % và lọc.
Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch tenoxicam chuẩn 0,1 % trong *acetonitril* 50 %. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 20,0 ml bằng pha động.

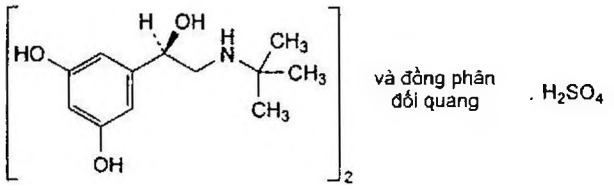
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tenoxicam trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng tenoxicam, $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$, trong viên dựa theo diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ trong tenoxicam chuẩn.

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

Loại thuốc
Thuốc chống viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng
10 mg, 20 mg.

TERBUTALIN SULFAT
Terbutalini sulfas



$(C_{12}H_{19}NO_3)_2.H_2SO_4$ P.t.l: 548,7

Terbutalin sulfat là bis[(1*RS*)-1-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]ethanol] sulfat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $(C_{12}H_{19}NO_3)_2.H_2SO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Đa hình. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

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 terbutalin sulfat chuẩn. Nếu phổ đo được ở trạng thái rắn của chế phẩm và terbutalin sulfat chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chuẩn trong một lượng nhỏ *methanol không có aldehyd (TT)*, bốc hơi đến khô, ghi phổ của cắn thu được.
B. 5 ml dung dịch S ở mục Giới hạn acid phải cho phản ứng (A) của sulfat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có độ hấp thụ ở bước sóng 400 nm (dùng cốc đo 1 cm) không lớn hơn 0,11 (Phụ lục 4.1)

Giới hạn acid
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.
Thêm 0,05 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Màu của chỉ thị phải chuyển sang vàng khi thêm không quá 1,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*.

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).
Dung dịch đệm amoni format 0,05 M: Hòa tan 3,15 g *amoni format (TT)* trong 980 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng cách thêm khoảng 8 ml *acid formic khan (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.
Pha động: Hòa tan 4,23 g *natri hexansulfonat (TT)* trong 770 ml *dung dịch đệm amoni format 0,05 M* và thêm 230 ml *methanol (TT)*, trộn đều.
Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 75,0 mg chế phẩm, hòa tan trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 7,5 mg tạp chất C chuẩn của terbutalin và 22,5 mg terbutalin sulfat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 276 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian bằng 6 lần thời gian lưu của terbutalin.
Thời gian lưu của tạp chất C khoảng 9 min, của terbutalin khoảng 11 min.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic tạp chất C và pic terbutalin ít nhất bằng 2,0. Điều chỉnh pha động nếu cần, giảm tỷ lệ methanol làm tăng thời gian lưu.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Tạp chất C không được có diện tích lớn hơn hai lần diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).
Các tạp chất khác, mỗi tạp chất không được có diện pic pic lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).
Tổng diện tích các pic tạp chất ngoại trừ tạp chất C không được lớn hơn hai lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,02 %).
Ghi chú:
Tạp chất C: 1-(3,5-dihydroxyphenyl)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino] ethanon.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 3 h).

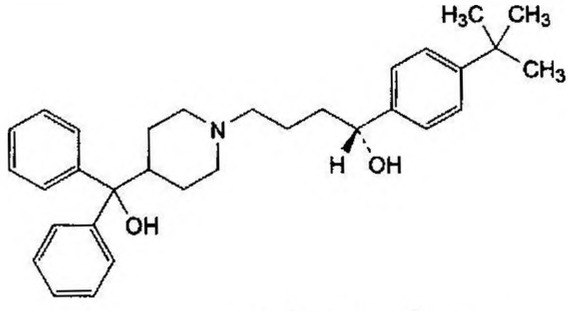
Định lượng
Hòa tan 0,400 g chế phẩm bằng cách đun nóng trong 70 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 54,87 mg $C_{24}H_{40}N_2O_{10}S$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kích thích $beta_2$ giao cảm, thuốc giãn phế quản.

Chế phẩm
Viên nén, thuốc tiêm.

TERFENADIN
Terfenadinum



và đồng phân đối quang

$C_{32}H_{41}NO_2$ P.t.l: 471,7

Terfenadin là (1*RS*)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl) piperidin-1-yl]butan-1-ol, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{32}H_{41}NO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh đa hình trắng. Rất ít tan trong nước và trong acid hydrocloric loãng, dễ tan trong diclorometan, tan trong methanol.

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 terfenadin chuẩn.
B. Điểm chảy từ 146 °C đến 152 °C (Phụ lục 6.7).
C. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm, có cực đại hấp thụ ở 259 nm và hai vai tại 253 nm và 270 nm. Giá trị A (1 %, 1 cm) tại 259 nm từ 13,5 đến 14,9.
D. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel HF_{254}.
Dung môi khai triển: Methanol - dicloromethan (10 : 90).
Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *dicloromethan (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg terfenadin chuẩn trong *dicloromethan (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 trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. 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 phù hợp về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Pha loãng 600 ml *acetonitril (TT)* thành 1000 ml bằng *dung dịch đệm phosphat diethylamoni pH 6,0 (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 15 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 10,0 ml bằng pha động. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 10,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 25,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 0,1 g *kali iodid (TT)* trong pha động và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng pha động.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 15 mg tạp chất chuẩn A của terfenadin trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, thêm 5,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 217 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành: Tiêm riêng biệt mỗi dung dịch trên. Tiến hành sắc ký gấp 5 lần thời gian lưu của terfenadin. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic terfenadin và pic tạp chất A lớn

hơn 5,0 và hệ số dung lượng của terfenadin lớn hơn 2,0. Xác định hệ số dung lượng với thành phần không lưu giữ là kali iodid.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Diện tích của bất kỳ pic nào, ngoài pic chính, không được lớn hơn diện tích của pic trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).
Tổng diện tích của tất cả các pic, trừ pic chính, không được lớn hơn diện tích của pic trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 2,5 % diện tích của pic trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).
Ghi chú:
Tạp chất A: (1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-[4-(hydroxy diphenylmethyl)piperidin-1-yl]butan-1-on).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 60 °C, áp suất không quá 0,5 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 0,400 g chế phẩm trong *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 47,17 mg $C_{32}H_{41}NO_2$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Đối kháng thụ thể histamin H_1, kháng histamin.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN TERFENADIN
Tabellae Terfenadini

Là viên nén chứa terfenadin.
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 terfenadin, $C_{32}H_{41}NO_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc một lượng bột viên chứa 0,2 g terfenadin với 20 ml *dicloromethan (TT)*, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và tiếp tục lắc, để tách lớp và lấy lớp dicloromethan. Rửa lớp dicloromethan bằng 10 ml *nước*, lắc với 2 g *natri sulfat khan (TT)* và lọc. Thêm 0,2 ml dịch lọc vào 0,3 g *kali bromid (TT)* trong cối, dùng chày trộn đều, làm ẩm để loại dung môi và chuẩn bị đĩa nén từ hỗn hợp thu được. Phổ hấp thụ hồng ngoại thu được (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của terfenadin.
B. Trong mục Định lượng, 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 terfenadin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 1000 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 50 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 và lọc. Pha loãng dịch lọc, nếu cần, bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để được dung dịch terfenadin có nồng độ khoảng 0,006 %.
Dung dịch chuẩn: Pha loãng 1 thể tích của dung dịch terfenadin chuẩn 0,06 % trong *methanol (TT)* thành 10 thể tích bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện sắc ký như mô tả ở mục Định lượng nhưng với bước sóng phát hiện ở 217 nm.
Tính hàm lượng của terfenadin, $C_{32}H_{41}NO_2$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{32}H_{41}NO_2$ của terfenadin chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng terfenadin, $C_{32}H_{41}NO_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất A
Không được quá 0,2 %.
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột viên chứa 0,15 g terfenadin trong 75 ml pha động, siêu âm 15 min, làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng đến 100 ml bằng pha động, trộn đều và lọc qua màng lọc thủy tinh (Whatman GF/C là thích hợp).
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,0003 % tạp chất A chuẩn của terfenadin, 1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butan-1-on, trong pha động.
Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa hỗn hợp 1 thể tích dung dịch thử và 9 thể tích dung dịch 0,015% tạp chất A chuẩn của terfenadin trong pha động.
Điều kiện sắc ký như mô tả ở mục định lượng nhưng với bước sóng phát hiện ở 217 nm.
Tiêm lần lượt các dung dịch trên và tiến hành sắc ký trong khoảng thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của terfenadin. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa hai pic terfenadin và tạp chất A trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch phân giải ít nhất bằng 5,0.

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với tạp chất A của terfenadin không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, có thể có các pic tá dược với thời gian lưu dài.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Lấy 3 thể tích *acetonitril (TT)* pha loãng thành 5 thể tích với *dung dịch đệm phosphat diethylamoni pH 6.0 (TT)*.

Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,15 g terfenadin, thêm 75 ml pha động và lắc siêu âm 15 min, làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động, trộn đều và lọc qua màng lọc thủy tinh (Whatman GF/C là thích hợp).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,15 % terfenadin chuẩn trong pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,015 % terfenadin chuẩn và 0,015 % tạp chất A chuẩn của terfenadin trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm) (Lichrosorb RP8 là thích hợp).

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

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

Thể tích tiêm: 20 µl.

Tiêm lần lượt các dung dịch trên và tiến hành sắc ký trong khoảng thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của terfenadin. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa pic terfenadin và pic tạp chất A trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch phân giải ít nhất là 5,0. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử có thể có các pic tá dược với thời gian lưu dài.

Tính hàm lượng của terfenadin, $C_{32}H_{41}NO_2$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{32}H_{41}NO_2$ của terfenadin chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

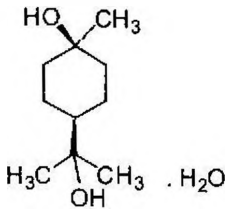
Thuốc đối kháng thụ thể histamin H_1, thuốc kháng histamin.

Hàm lượng thường dùng

60 mg.

TERPIN HYDRAT

Terpinum hydratum



$C_{10}H_{20}O_2.H_2O$ P.t.l: 190,3

Terpin hydrat là cyclohexan methanol, 4-hydroxy-α,α,4-trimethyl monohydrat hay p-menthan 1, 8-diol monohydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 100,5 % $C_{10}H_{20}O_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Tinh thể trong suốt, không màu hay bột kết tinh trắng, không mùi. Sấy cẩn thận ở 100 °C, chế phẩm sẽ thăng hoa và tạo thành những tinh thể hình kim. Để ở không khí nóng và khô, chế phẩm sẽ dần dần bị mất nước kết tinh và nhiệt độ nóng chảy giảm. Hơi tan trong nước, tan trong nước nóng và ethanol 96 %, dễ tan trong ethanol 96 % nóng, hơi tan trong ether, cloroform.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

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 terpin hydrat chuẩn.

B. Điểm chảy: 115 °C đến 117 °C (Phụ lục 6.7). Đun nóng dụng cụ tới 110 °C rồi mới cho ống mao quản vào và tiếp tục đun nóng với tốc độ 4 °C đến 6 °C trong 1 min.

C. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

D. Lấy 5 ml dung dịch chế phẩm (1/50), đun nóng rồi cho thêm vài giọt *acid sulfuric đậm đặc (TT)*. Dung dịch sẽ bị vẩn đục và có mùi thơm của terpineol.

E. Nhỏ vào 0,01 g chế phẩm khoảng 5 giọt *dung dịch sắt (III) clorid trong ethanol (TT)*, đem bốc hơi đến khô trong chén sứ, sẽ thấy xuất hiện cùng một lúc ở các chỗ khác nhau trong chén những màu đỏ son, tím và lục.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (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

Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*. Lượng *dung dịch acid hydrocloric 0,02 N (CĐ)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ)* cần dùng để làm chuyển màu của chỉ thị không quá 0,2 ml.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Cloroform - ethyl acetat (1 : 9).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,25 g terpin hydrat chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100 ml bằng *methanol (TT).*

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 3 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Sấy bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 5 min. Để nguội bản mỏng sau khi sấy, phun *dung dịch vanilin 1 % trong acid sulfuric (TT).* Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ vết phụ nào khác với vết chính không được có màu đậm hơn màu của vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Nước

Từ 8,0 % đến 10,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,20 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 khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan một lượng chính xác *biphenyl* trong *cloroform (TT)* để được dung dịch chứa khoảng 20 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 170 mg chế phẩm, hòa tan bằng 5 ml *ethanol 96 % (TT)* trong bình định mức 100 ml, thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội và thêm *cloroform (TT)* đến vạch.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 170 mg terpin hydrat chuẩn, hòa tan bằng 5 ml *ethanol 96 % (TT)* trong bình định mức 100 ml, thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội và thêm *cloroform (TT)* đến vạch.

Điều kiện sắc ký:

Cột thép không gỉ hoặc thủy tinh (1,2 m × 3,5 mm) được nhồi *diatomit đã rửa acid đến trung tính và đã silan hóa (chromosorb AW - 80 - 100 mesh) (TT)* với 6 % chất hấp phụ *dimethylpolysiloxan dùng cho sắc ký khí (TT).*

Khí mang là *nitơ dùng cho sắc ký khí (TT)* với lưu lượng cần thiết để đạt được thời gian lưu của terpin khoảng 7 min và của biphenyl khoảng 11 min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ cột ở 120 °C, nhiệt độ của buồng tiêm và detector ở 260 °C.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch chuẩn. Độ phân giải giữa pic terpin và biphenyl không được nhỏ hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối giữa các lần tiêm nhắc lại không được lớn hơn 2,0 %. Tiêm dung dịch thử. Tính hàm lượng $C_{10}H_{20}O_2$ theo tỷ lệ diện tích giữa pic của terpin và chuẩn nội có được từ sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Bảo quản

Trong lọ nút kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

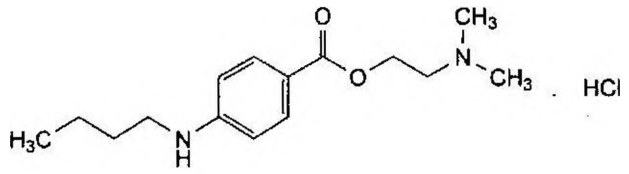
Tăng tiết dịch khí quản (long đờm).

Chế phẩm

Thường được kết hợp trong các chế phẩm trị ho như: Viên uống terpin benzoat, viên uống terpin codein.

TETRACAIN HYDROCLORID

Tetracaini hydrochloridum



$C_{15}H_{24}N_2O_2.HCl$ P.t.l: 300,8

Tetracain hydroclorid là 2-(dimethylamino)ethyl-4-(butylamino) benzoat hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{15}H_{24}N_2O_2.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hơi hút ẩm. Dễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Chảy ở khoảng 148 °C hoặc chảy ở khoảng 134 °C và 139 °C tương ứng với hai dạng tinh thể khác nhau. Hỗn hợp của các dạng này có điểm chảy trong khoảng 134 °C đến 147 °C.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, 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 tetracain hydroclorid chuẩn.

B. Thêm 1 ml dung dịch *amoni thiocyanat (TT)* vào 10 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), tủa kết tinh màu trắng được tạo thành. Tủa này sau khi kết tinh lại từ *nước* và sấy khô ở 80 °C trong 2 h thì chảy ở khoảng 131 °C.

C. Thêm 0,5 ml *acid nitric bốc khói (TT)* vào 5 mg chế phẩm. Bốc hơi đến khô trên cách thủy, để nguội và hòa tan cắn trong 5 ml *aceton (TT).* Thêm 1 ml *dung dịch kali hydroxyd 0,1 M trong ethanol (TT),* màu tím xuất hiện.

D. Dung dịch S 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 dioxyd (TT)* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Pha loãng 2 ml dung dịch S thành 10 ml bằng *nước*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 4,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Pha loãng 1 ml dung dịch S thành 10 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)*.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng hoặc bảo quản ở 2 °C đến 8 °C.

Pha động A: hòa tan 1,36 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong *nước*, thêm 0,5 ml *acid phosphoric (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.

Pha động B: *Acetonitril (TT)*.

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - nước (20 : 80).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử 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 (2): Hòa tan tetracain chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B và C) có trong 1 lọ chuẩn trong 2 ml hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 300 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 - 3	80	20
3 - 18	80 → 40	20 → 60
18 - 23	40	60

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo tetracain chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A, B và C.

Thời gian lưu tương đối so với tetracain (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất B khoảng 1,7; tạp chất C khoảng 2,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tetracain và pic của tạp chất B ít nhất là 5,0.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B với 0,6; tạp chất C với 0,7.

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

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

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 (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 4-aminobenzoic.

Tạp chất B: Acid 4-(butylamino)benzoic.

Tạp chất C: Methyl 4-(butylamino)benzoat.

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 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).

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 hydroloric 0,01 N (CĐ)*. Tiến hành định lượng theo phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2) bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đã tiêu thụ giữa hai điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 30,08 mg $C_{15}H_{24}N_2O_2$.HCl.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

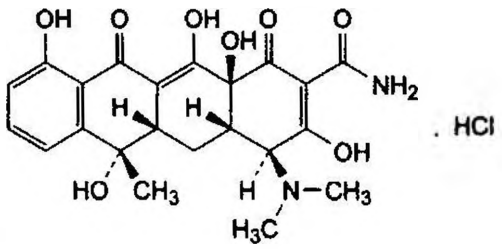
Gây tê tại chỗ.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, kem, dung dịch dùng tại chỗ.

TETRACYCLIN HYDROCLORID

Tetracyclini hydrochloridum



$C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ P.t.l: 480,9

Tetracyclin hydroclorid là (4*S*,4a*S*,5a*S*,6*S*,12a*S*)-4-(dimethylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid hydroclorid, phải chứa từ 95,0% đến 102,0% $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng. Tan trong nước, khó tan trong ethanol 96%, thực tế không tan trong aceton, tan trong dung dịch kiềm hydroxyd và carbonat. Dung dịch trong nước bị đục khi để yên do tạo thành kết tủa tetracyclin.

Định tính

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

Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel F_{254}.

Dung môi khai triển: Acetonitril - methanol - dung dịch acid oxalic 6,3 % đã được điều chỉnh đến pH 2,0 bằng *amoniac* (20 : 20 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 5 mg chế phẩm trong 10 ml *methanol (TT).*

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg tetracyclin hydroclorid chuẩn trong 10 ml *methanol (TT).*

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg tetracyclin hydroclorid chuẩn, 5 mg demeclocyclin hydroclorid chuẩn và 5 mg oxytetracyclin hydroclorid chuẩn trong 10 ml *methanol (TT).*

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Làm khô bản mỏng ngoài không khí, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ dung dịch thử phải tương ứng với vết chính 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 ba vết tách ra rõ ràng.

B. Thêm 5 ml *acid sulfuric (TT)* vào khoảng 2 mg chế phẩm, màu đỏ tím tạo thành. Thêm 2,5 ml *nước*, dung dịch chuyển sang màu vàng.

C. Chế phẩm cho phản ứng định tính (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

pH

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT),* pH của dung dịch thu được phải từ 1,8 đến 2,8 (Phụ lục 6.2)

Góc quay cực riêng

Phải từ -240° đến -255° tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (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).

Pha động: Cân 80,0 g *tert-butanol (TT)* vào một cốc có mỏ, chuyển vào bình định mức dung tích 1000 ml, tráng cốc với 200 ml *nước*. Thêm 100 ml *dung dịch dikali hydrophosphat 3,5%* đã được điều chỉnh pH đến 9,0 với *dung dịch acid phosphoric 2 M (TT)*; 200 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydrosulfat 1,0 %* đã được điều chỉnh đến pH 9,0 với *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* và 10 ml *dung dịch natri edetat 4,0 %* đã được điều chỉnh đến pH 9,0 với *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Thêm *nước* vừa đủ 1000,0 ml, lọc và đuổi khí.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg tetracyclin hydroclorid chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*, pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 15,0 mg 4-epitetracylin hydroclorid chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10,0 mg anhydrotetracyclin hydroclorid chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 10,0 mg 4-epianhydro tetracyclin hydroclorid chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (5): Trộn 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1); 2,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và 5,0 ml dung dịch đối chiếu (4), pha loãng thành 25,0 ml với *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).*

Dung dịch đối chiếu (6): Trộn 20,0 ml dung dịch đối chiếu (2), 10,0 ml dung dịch đối chiếu (3) và 5,0 ml dung dịch đối chiếu (4), pha loãng thành 200,0 ml với *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).*

Dung dịch đối chiếu (7): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 50,0 ml với *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).*

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *styren-divinylbenzen copolymer* (8 µm).

Nhiệt độ cột: 60 °C.

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (5), dung dịch đối chiếu (6) và dung dịch đối chiếu (7).

Kiểm tra tính phù hợp hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5), độ phân giải giữa pic của tạp chất A (4-epitetracyclin, pic thứ nhất) và tetracyclin (pic thứ hai) ít nhất là 2,5; độ phân giải giữa pic tetracycylin và pic của tạp chất D (4-epianhydrotetracyclin, pic thứ ba) ít nhất là 8,0. Điều chỉnh nồng độ của *tert*-butanol trong pha động nếu cần thiết. Tỷ số tín hiệu/độ nhiễu: Ít nhất phải bằng 3 đối với pic chính của dung dịch đối chiếu (7). Hệ số đối xứng: Không được lớn hơn 1,25 đối với pic của tetracyclin trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (5).
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Diện tích pic của tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic của tạp chất A trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (6) (3,0%)
Diện tích pic của tạp chất B (nằm ở đuôi của pic chính) không được lớn hơn một nửa diện tích pic của tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6) (1,5%).
Diện tích của pic tương ứng với tạp chất C (anhydrotetracycline) không được lớn hơn diện tích pic của tạp chất C trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (6) (0,5%).
Diện tích của pic tương ứng với tạp chất D không được lớn hơn diện tích pic của tạp chất D trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6) (0,5%).

Kim loại nặng
Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 2,5 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 2,0% (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 60 °C, phosphor pentoxyd, 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.

Nội độc tố vi khuẩn
Phải ít hơn 0,5 EU/mg (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm dùng để pha thuốc tiêm mà không áp dụng các biện pháp loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các điều kiện sắc ký giống như phần Tạp chất liên quan.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng tetracyclin hydroclorid ($C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl) dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và nồng độ tetracyclin hydroclorid trong dung dịch đối chiếu.

Bảo quản
Tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong bao bì vô khuẩn.

Nhãn
Phải ghi rõ nếu chế phẩm không có nội độc tố vi khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Chế phẩm
Nang, viên nén, mỡ tra mắt.

NANG TETRACYCLIN HYDROCLORID
Capsulae Tetracyclini hydrocloridi

Là nang cứng chứa tetracyclin hydroclorid.
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 tetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic tetracyclin hydroclorid trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 4,0 % (Phụ lục 9.6).
(Dùng 0,1 g bột thuốc trong nang ở 60 °C, dưới áp suất không quá 5 mmHg, trong 3 h).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy. Giữ cho khoảng cách giữa cánh khuấy và đáy bình là (45 ± 5) mm.
Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 60 min đối với viên dưới 500 mg, 90 min đối với viên từ 500 mg trở lên.
Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan chế phẩm, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ thích hợp nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được ở bước sóng cực đại 276 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch môi trường hòa tan làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch tetracyclin hydroclorid chuẩn có nồng độ tương đương với dung dịch thử pha trong môi trường hòa tan. Tính hàm lượng tetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl, được hòa tan từ nang dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng của $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl trong tetracyclin hydroclorid chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 80,0 % (Q) lượng tetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong thời gian thử quy định.

Giới hạn 4-epianhydrotetracyclin
Không được quá 3,0 %.
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung môi pha loãng và *điều kiện sắc ký* thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng chất chuẩn 4-epianhydrotetracyclin hydroclorid trong dung môi pha loãng để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 15 µg/ml.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn trên và so sánh với sắc ký đồ của dung dịch thử ở phần Định lượng.

Tính hàm lượng % của 4-epianhydrotetracyclin so với lượng tetracyclin hydroclorid có trong nang dựa vào diện tích pic 4-epianhydrotetracyclin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ 4-epianhydrotetracyclin của dung dịch chuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch amoni oxalat 0,1 M - dimethylformamid - dung dịch diamoni hydrophosphat 0,2 M (68 : 27 : 5). Điều chỉnh pH của hỗn hợp từ 7,6 đến 7,7 bằng *dung dịch amoni hydroxyd 3 M (TT)* hoặc *dung dịch acid phosphoric 3 M.*

Dung môi pha loãng: Dung dịch amoni oxalat 0,1 M - dimethylformamid (68 : 27).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng đã cân chính xác chất chuẩn tetracyclin hydroclorid với dung môi pha loãng và pha loãng từng bước với cùng dung môi để thu được dung dịch có chứa khoảng 0,5 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg tetracyclin hydroclorid chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 50 ml dung môi pha loãng, trộn đều và lắc siêu âm trong khoảng 5 min. Để nguội, pha loãng tới định mức với dung môi pha loãng và lọc.

Dung dịch phân giải: Chuẩn bị một dung dịch trong dung môi pha loãng có chứa 100 µg tetracyclin hydroclorid chuẩn và 25 µg chất chuẩn 4-epianhydrotetracyclin trong 1 ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột bảo vệ (tiền cột) kích thước (3 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh B (10 µm).

Cột phân tích kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh B (5 µm đến 10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 2 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, thời gian lưu tương đối của 4-epianhydrotetracyclin là 0,9 và tetracyclin là 1,0, hệ số phân giải giữa pic 4-epianhydrotetracyclin và tetracyclin là không dưới 1,2.

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 tetracyclin hydroclorid trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng tetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl, trong nang dựa vào các diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl trong tetracyclin hydroclorid chuẩn

Bảo quản

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

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

250 mg (250 000 IU); 500 mg (500 000 IU).

THUỐC MỠ TRA MẮT TETRACYCLIN HYDROCLORID

Unguentum Tetracyclini hydrochloridi

Là thuốc mỡ dùng tra mắt, chứa tetracyclin hydroclorid với tá dược thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc" mục "Thuốc mỡ tra mắt" (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng tetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl, từ 90,0 % đến 125,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Thuốc mỡ màu vàng nhạt đồng nhất, có độ mềm thích hợp, dính được vào niêm mạc và da khi bôi, không tách lớp ở điều kiện bình thường, không chảy lỏng ở 37 °C.

Định tính

A. Lấy khoảng 5 g chế phẩm vào cốc có mỏ, thêm khoảng 5 ml *nước*, đun cách thủy cho tan hết tá dược, khuấy đều bằng một đũa thủy tinh. Để nguội và làm lạnh trong nước đá để cho lớp tá dược đông lại. Gạn lấy lớp nước (dung dịch A) để thử các phản ứng sau:

Lấy 1 ml dung dịch A cho vào một bát sứ, bốc hơi trên cách thủy cho tới khô. Thêm 1 giọt đến 2 giọt *acid sulfuric đậm đặc (TT)* sẽ có màu đỏ tím. Thêm 1 giọt *dung dịch sắt (III) clorid 3 % (TT)*, màu sẽ chuyển thành nâu hoặc đỏ nâu.

Lấy 2 ml dung dịch A cho vào một ống nghiệm, thêm 1 giọt *dung dịch acid nitric 32 % (TT)* và vài giọt *dung dịch bạc nitrat 2 % (TT)*, sẽ xuất hiện tủa trắng.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương đương với thời gian lưu của pic tetracyclin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Pha động: Dung dịch amoni oxalat 0,1 M - dimethylformamid - dung dịch diamoni hydrophosphat 0,2 M (68 : 27 : 5). Điều

chỉnh pH của hỗn hợp từ 7,6 đến 7,7 bằng *dung dịch amoni hydroxyd 3 M (TT)* hoặc *dung dịch acid phosphoric 3 M.*
Dung môi pha loãng: *Dung dịch amoni oxalat 0,1 M - dimethylformamid* (68 : 27).
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng tetracyclin hydroclorid chuẩn, hòa tan trong *methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1 mg/ml. Pha loãng 6,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung môi pha loãng. Trộn đều.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương khoảng 0,1 g tetracyclin hydroclorid, cho vào một bình nón nút mài dung tích 100 ml, thêm 20 ml *cyclohexan (TT)*, lắc kỹ. Tiếp tục thêm 35 ml *methanol (TT)*, siêu âm trong 20 min. Gạn, lọc dung dịch vào một bình định mức 100 ml. Tráng bình nón với 40 ml *methanol (TT)*, lọc vào bình định mức, thêm *methanol (TT)* đến vạch, lắc đều. Pha loãng 3,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng *dung môi pha loãng*. Trộn đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột bảo vệ (tiền cột) kích thước (3 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh B (10 µm).
Cột phân tích kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh B (5 µm đến 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.
Tốc độ dòng: 2 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. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tetracyclin hydroclorid trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng tetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl, trong chế phẩm thử dựa vào các diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl trong tetracyclin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
1 %.

VIÊN NÉN TETRACYCLIN HYDROCLORID
Tabellae Tetracyclini hydrocloridi

Là viên nén chứa tetracyclin 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 tetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được với dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic tetracyclin hydroclorid trên sắc ký đồ thu được với dung dịch chuẩn.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 4,0 % (Phụ lục 9.6).
(Dùng 0,100 g bột viên ở 60 °C, dưới áp suất không quá 5 mmHg trong 3 h).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy. Giữ cho khoảng cách giữa cánh khuấy và đáy bình là (45 ± 5) mm.
Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 60 min.
Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan chế phẩm, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ thích hợp nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được ở bước sóng cực đại 276 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch môi trường hòa tan làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch tetracyclin hydroclorid chuẩn có nồng độ tương đương với dung dịch thử pha trong môi trường hòa tan.Tính hàm lượng tetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl, được hòa tan từ viên dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng của $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl trong tetracyclin hydroclorid chuẩn.
Yên cầu: Không được ít hơn 80,0 % (Q) lượng tetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Giới hạn 4-epianhydrotetracyclin
Không được quá 3,0 %.
Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, dung môi pha loãng và *điều kiện sắc ký* thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng chất chuẩn 4-epianhydrotetracyclin hydroclorid trong dung môi pha loãng để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 15 µg/ml.
Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn trên và so sánh với sắc ký đồ của dung dịch thử ở phần Định lượng.
Tính hàm lượng % của 4-epianhydrotetracyclin so với lượng tetracyclin hydroclorid có trong viên dựa vào diện tích pic 4-epianhydrotetracyclin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ 4-epianhydrotetracyclin của dung dịch chuẩn.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Dung dịch amoni oxalat 0,1 M - dimethylformamid - dung dịch diamoni hydrophosphat 0,2 M (68 : 27 : 5).

Điều chỉnh pH của hỗn hợp từ 7,6 đến 7,7 bằng *dung dịch amoni hydroxyd 3 M (TT)* hoặc *dung dịch acid phosphoric 3 M.*

Dung môi pha loãng: Dung dịch amoni oxalat 0,1 M - dimethylformamid (68 : 27).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng đã cân chính xác tetracyclin hydroclorid chuẩn với dung môi pha loãng và pha loãng từng bước với cùng dung môi để thu được dung dịch có chứa khoảng 0,5 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 khoảng 50 mg tetracyclin hydroclorid chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 50 ml dung môi pha loãng, trộn đều và lắc siêu âm trong khoảng 5 min. Để nguội, pha loãng tới định mức với dung môi pha loãng và lọc.

Dung dịch phân giải: Chuẩn bị một dung dịch trong dung môi pha loãng có chứa 100 µg tetracyclin hydroclorid và 25 µg chất chuẩn 4-epianhydrotetracyclin hydroclorid trong 1 ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột bảo vệ (tiền cột) kích thước (3 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh B (10 µm).

Cột phân tích kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh B (5 µm đến 10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 2 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, thời gian lưu tương đối của 4-epianhydrotetracyclin là 0,9 và tetracyclin là 1,0. Hệ số phân giải giữa pic 4-epianhydro tetracyclin và tetracyclin là không dưới 1,2.

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 tetracyclin hydroclorid trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng tetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$, trong viên dựa vào các diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ trong tetracyclin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

0,125 g (125 000 IU); 0,25 g (250 000 IU).

THAN HOẠT TÍNH

Carbo activatus

Than hoạt tính là chất có khả năng hấp phụ cao, thu được từ quá trình than hóa thích hợp các chất có nguồn gốc thực vật.

Tính chất

Bột nhẹ, màu đen, rất xốp. Thực tế không tan trong các dung môi thông thường.

Định tính

A. Khi đốt đến nóng đỏ, chế phẩm cháy chậm và không thành ngọn lửa.

B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Khả năng hấp phụ.

Dung dịch S: Lấy 2,0 g chế phẩm vào một bình nón nút mài, thêm 50 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT).* Đun sôi nhẹ dưới ống sinh hàn hồi lưu trong 1 h, lọc và rửa phễu lọc bằng *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT).* Gộp dịch lọc và nước rửa rồi bốc hơi đến khô trên cách thủy, hòa tan cắn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 40 ml *nước* vào 2,0 g chế phẩm và đun sôi trong 5 min. Để nguội, hoàn lại thể tích ban đầu bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)* và lọc. Bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Thêm vào 10 ml dịch lọc 0,25 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)* và 0,25 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,02 M (CĐ),* dung dịch phải có màu xanh. Màu của chỉ thị phải chuyển sang vàng khi thêm không quá 0,75 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,02 M (CĐ).*

Chất tan trong acid

Không được quá 3 %.

Thêm 25 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* vào 1,0 g chế phẩm và đun sôi trong 5 min. Lọc nóng qua phễu lọc thủy tinh xốp số 10 và rửa bằng 10 ml *nước* nóng. Gộp dịch chiết và nước rửa, bốc hơi đến khô trên cách thủy, thêm vào cắn 1 ml *acid hydrocloric (TT),* bốc hơi lại đến khô và sấy cắn đến khối lượng không đổi ở 100 °C đến 105 °C. Khối lượng cắn không được quá 30 mg.

Chất màu tan trong kiềm

Thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* vào 0,25 g chế phẩm và đun sôi trong một min. Để nguội, lọc và pha loãng dịch lọc thành 10 ml bằng *nước.* Dung dịch không được có màu đậm hơn màu mẫu VL_4 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Chất tan trong ethanol

Không được quá 0,5 %.

Thêm 50 ml *ethanol 96 % (TT)* vào 2,0 g chế phẩm và đun sôi dưới ống sinh hàn hồi lưu trong 10 min. Lọc ngay, để nguội và pha loãng thành 50 ml bằng *ethanol 96 % (TT).* Dịch lọc này không được có màu đậm hơn màu mẫu V_6 hoặc VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2). Bốc hơi 40 ml

dịch lọc đến khô và sấy cắn đến khối lượng không đổi ở 100 °C đến 105 °C. Khối lượng cắn không được quá 8 mg.

Chất huỳnh quang
Chiết 10,0 g chế phẩm với 100 ml *cyclohexan (TT_1)* trong 2 h trong bộ chiết Soxhlet. Lấy phần dung dịch và pha loãng thành 100 ml bằng *cyclohexan (TT_1)*. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Huỳnh quang của dung dịch này không được đậm hơn dung dịch chứa 83 µg *quinin* trong 1000 ml *dung dịch acid sulfuric 0,005 M (CĐ)* được quan sát trong cùng điều kiện.

Sulfid
Lấy 1,0 g chế phẩm vào trong một bình nón, thêm 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)* và 20 ml *nước*. Đun đến sôi. Khí giải phóng ra không được làm *giấy tẩm chì acetat (TT)* chuyển thành màu nâu.

Đồng
Không được quá 25 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Dùng dung dịch S.
Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị các dung dịch đối chiếu bằng cách pha loãng *dung dịch đồng mẫu 0,1 % Cu (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 325,0 nm, sử dụng đèn cathod rỗng đồng làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Chì
Không được quá 10 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Dùng dung dịch S.
Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị các dung dịch đối chiếu bằng cách pha loãng *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 283,3 nm, sử dụng đèn cathod rỗng chì làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen. Tùy thuộc vào máy, có thể sử dụng vạch ở bước sóng 217,0 nm.

Kẽm
Không được quá 25 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Dùng dung dịch S.
Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị các dung dịch đối chiếu bằng cách pha loãng *dung dịch kẽm mẫu 100 phần triệu Zn (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 214,0 nm, sử dụng đèn cathod rỗng kẽm làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 15 % (Phụ lục 9.6).
(1,00 g; 120 °C; 4 h).

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

Khả năng hấp phụ
Lấy 0,300 g chế phẩm vào trong một bình nón nút mài dung tích 100 ml, thêm 25,0 ml dung dịch mới pha có chứa 0,5 g *phenazon (TT)* trong 50 ml *nước*. Lắc kỹ trong 15 min. Lọc và bỏ 5 ml dịch lọc đầu. Lấy 10,0 ml dịch lọc, thêm 1,0 g *kali bromid (TT)*, 20 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)*, chuẩn độ bằng *dung dịch kali bromat 0,1 N (CĐ)* đến khi mất màu đỏ. Gần điểm kết thúc chuẩn độ, chuẩn độ chậm (1 giọt trong 15 s). Song song tiến hành làm mẫu trắng, dùng 10,0 ml dung dịch phenazon ở trên.
Tính khối lượng phenazon đã được hấp phụ bởi 100 g than hoạt tính theo công thức:

$$\frac{2{,}353 \times (a - b)}{m}$$

Trong đó:
a là số ml *dung dịch kali bromat 0,1 N (CĐ)* đã dùng cho mẫu trắng.
b là số ml *dung dịch kali bromat 0,1 N (CĐ)* đã dùng cho mẫu thử.
m là khối lượng chế phẩm tính ra gam.

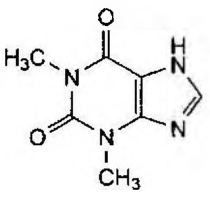
100 g than hoạt tính (tính theo chế phẩm đã làm khô) hấp phụ không ít hơn 40 g phenazon.

Giới hạn nhiễm khuẩn
Tổng số vi sinh vật hiếu khí không được quá 10^3 CFU/g, xác định bằng phương pháp đĩa thạch (Phụ lục 13.6).

Bảo quản
Trong chai lọ kín.

Loại thuốc
Chất hấp phụ.

THEOPHYLIN
Theophyllinum



$C_7H_8N_4O_2$ P.t.l.: 180,2

$C_7H_8N_4O_2.H_2O$ P.t.l.: 198,2

Theophylin là 1,3-dimethyl-3,7 dihydro-1*H*-purin-2,6-dion ở dạng ngậm một phân tử nước hoặc khan, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_7H_8N_4O_2$, tính theo chế phẩm khan với dạng ngậm nước và tính theo chế phẩm đã làm khô với dạng khan.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Khó tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm, amoniac và các acid vô cơ.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, D.
Nhóm II: B, C, D, E.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm (nếu chế phẩm ngậm nước thì sấy ở 100 °C đến 105 °C trước khi đo) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của theophylin chuẩn.
B. Điểm chảy (Phụ lục 6.7) của chế phẩm sau khi sấy khô ở 100 °C đến 105 °C, ở trong khoảng 270 °C đến 274 °C.
C. Đun 10 mg chế phẩm với 1,0 ml *dung dịch kali hydroxyd 36 %* trong cách thủy ở 90 °C trong 3 min, sau đó thêm 1,0 ml *dung dịch acid sulfanilic đã được diazo hóa (TT)*. Màu đỏ xuất hiện chậm. Thực hiện một mẫu trắng.
D. Chế phẩm phải đạt yêu cầu của phép thử Mất khối lượng do làm khô (với dạng khan) và phép thử Nước (với dạng ngậm nước).
E. Chế phẩm phải cho phản ứng của nhóm xanthin (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* bằng cách đun nóng, để nguội và pha loãng thành 75 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
Thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* vào 50 ml dung dịch S, dung dịch có màu đỏ. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* cần dùng để chuyển dung dịch sang màu vàng không quá 1,0 ml.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Acetonitril dùng cho sắc ký - dung dịch A* (7 : 93).
Dung dịch A: Dung dịch *natri acetat (TT)* 0,136 % có chứa *acid acetic băng (TT)* 5,0 ml/L.
Dung dịch thử: Hòa tan 40,0 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 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg *theobromin (TT)* trong pha động, thêm 5 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100 ml bằng pha động. Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (7 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 272 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của theophylin.
Thời gian lưu tương đối so với theophylin (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất C khoảng 0,3; tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất D khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 2,5.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic theobromin và pic theophylin ít nhất là 2,0.
Giới hạn:
Tạp chất A, B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).
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 (1) (0,1 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (caffein).
Tạp chất B: 3-methyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion.
Tạp chất C: *N*-(6-amino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro pyrimidin-5-yl)formamid.
Tạp chất D: *N*-methyl-5-(methylamino)-1*H*-imidazol-4-carboxamid (theophylidin).
Tạp chất E: 1,3-dimethyl-7,9-dihydro-1*H*-purin-2,6,8(3*H*)-trion.
Tạp chất F: 7-(2-hydroxyethyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion (etofylin).

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm 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
(Áp dụng với chế phẩm dạng khan).
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Nước
Áp dụng với chế phẩm dạng ngậm nước.
Từ 8,0 % đến 9,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,20 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 0,150 g chế phẩm dạng khan hoặc 0,160 g chế phẩm dạng ngậm nước trong 100 ml *nước*, thêm 20 ml

dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) và lắc. Thêm 1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT_1)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 18,02 mg $C_7H_8N_4O_2$.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Ức chế phosphodiesterase không chọn lọc; Giãn phế quản.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN THEOPHYLIN
Tabellae Theophyllini

Là viên nén chứa theophylin.
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 theophylin, $C_7H_8N_4O_2$, từ 94,0 % đến 106,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. 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 theophylin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng 0,2 g theophylin với 10 ml hỗn hợp gồm 60 thể tích *cloroform (TT)* và 40 thể tích *methanol (TT)*, lọc và bốc hơi dịch lọc đến khô. Cắn thu được phải cho phản ứng của nhóm xanthin (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: 45 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với *nước* (nếu cần), đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 272 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng *nước* làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch theophylin chuẩn có nồng độ tương đương với dung dịch thử, pha trong *nước*.
Tính hàm lượng theophylin được hòa tan dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng $C_7H_8N_4O_2$ của theophylin chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng theophylin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

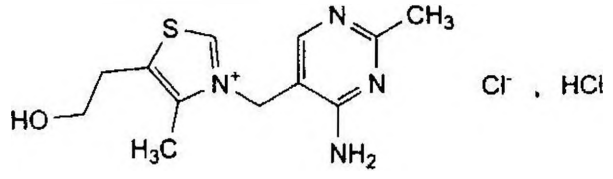
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Nước - methanol (75 : 25). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg theophylin vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 1 ml *methanol (TT)*, lắc đều và thêm 50 ml *nước*. Lắc siêu âm 10 min để hòa tan, pha loãng bằng *nước* đến vạch, lắc đều và lọc. Hút 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch theophylin chuẩn 0,01 % trong *nước*.
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 270 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 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 chuẩn. Hệ số đối xứng của pic theophylin không được lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trong 6 lần tiêm lặp lại không được quá 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng, $C_7H_8N_4O_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic theophylin trong dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_7H_8N_4O_2$ của theophylin chuẩn.

Bảo quản
Đựng trong bao bì kín.

Loại thuốc
Thuốc giãn phế quản nhóm xanthin.

Hàm lượng thường dùng
100 mg.

THIAMIN HYDROCLORID
Thiamini hydrochloridum



$C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ P.t.l: 337,3

Thiamin hydroclorid là 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl) methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol clorid hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Tinh thể không màu hoặc bột kết tinh trắng hay gần như trắng. Dễ tan trong nước, tan trong glycerin, khó tan trong ethanol 96 %.

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 thiamin hydroclorid chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong *nước*, bốc hơi tới cắn rồi tiến hành ghi lại phổ của cắn mới.

B. Hòa tan khoảng 20 mg chế phẩm trong 10 ml *nước*, thêm 1 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)* và 1,6 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, đun nóng trên cách thủy 30 min, để nguội. Thêm 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, 10 ml *dung dịch kali fericyanid 5 % (TT)* và 10 ml *n-butanol (TT)*, lắc mạnh 2 min. Lớp butanol ở trên cho huỳnh quang xanh lam rõ, đặc biệt khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Làm lại phản ứng nhưng dùng 0,9 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và 0,2 g *natri sulfit (TT)* thay cho 1,6 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, lớp butanol không có huỳnh quang.

C. 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 dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Pha loãng 2,5 ml dung dịch S thành 5 ml bằng *nước*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V_7 hay VL_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 2,7 đến 3,3 (Phụ lục 6.2).

Pha loãng 2,5 ml dung dịch S thành 10 ml bằng *nước*.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch natri hexansulfonat 0,3764 % đã được chỉnh đến pH 3,1 bằng *acid phosphoric (TT)* .

Pha động B: Methanol (TT_2).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,35 g chế phẩm trong 15,0 ml dung dịch chứa 5 % (tt/tt) *acid acetic băng (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan thiamin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B và C) có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml dung dịch chứa 0,75 % (tt/tt) *acid acetic băng (TT)*.

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 248 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 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	90	10
2 - 27	90 → 70	10 → 30
27 - 35	70 → 50	30 → 50
35 - 42	50	50

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo thiamin 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 A, B và C.

Thời gian lưu tương đối của so với pic thiamin (khoảng 30 min): Tạp chất A khoảng 0,3, tạp chất B khoảng 0,9, tạp chất C khoảng 1,2.

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 tạp chất B và pic thiamin ít nhất là 3,0 và độ phân giải giữa pic thiamin và pic tạp chất C ít nhất là 2,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử

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

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

Bỏ qua các 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: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl) methyl]-4-methyl-5-[2-(sulphonatooxy) ethyl]thiazol (ester thiamin sulfat).

Tạp chất B: 3-[(4-aminopyrimidin-5-yl)methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol (desmethylthiamin).

Tạp chất C: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-methyl]-5-(2-cloroethyl)-4-methylthiazol (clorothiamin).

Tạp chất D: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2(3*H*)-on (oxothiamin)

Tạp chất E: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl) methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2(3*H*)-thion (thioxothiamin).

Tạp chất F: 3-[(4-amino-2-ethylpyrimidin-5-yl)-methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol (ethylthiamin).

Tạp chất G: 5-[2-(acetyloxy)ethyl]-3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-4-methylthiazol (acetylthiamin).

Tạp chất H: (3*RS*)-3-[[[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl] thiocarbamoyl]sulphanyl]-4-oxopentyl acetat (ketodithiocarbamat).

Sulfat
Không được quá 0,03 % (Phụ lục 9.4.14).
Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước cất* để thử.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 12 ml dung dịch S để thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,400 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 0,110 g chế phẩm trong 5 ml *acid formic khan (TT)*, thêm 50 ml *anhydrid acetic (TT)*. Chuẩn độ ngay bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), thời gian chuẩn độ trong vòng 2 min. Làm mẫu trắng song song trong cùng điều kiện.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 16,86 mg $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$.

Bảo quản
Trong bao bì kín (không làm bằng kim loại), tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Vitamin nhóm B.

Chế phẩm
Viên nén, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM THIAMIN HYDROCLORID

Injectio Thiamini hydrochloridi

Thuốc tiêm vitamin B_1

Là dung dịch vô khuẩn của thiamin hydroclorid 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 thiamin hydroclorid, $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

Định tính
A. Lấy một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 20 mg thiamin hydroclorid, pha loãng với *nước* thành 10 ml. Tiếp tục tiến hành như mô tả ở phép thử định tính B trong chuyên luận "Thiamin hydroclorid", bắt đầu từ "thêm 1 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*...".
B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic thiamin hydroclorid trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.
C. Chế phẩm cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 2,5 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 3,5 EU/mg thiamin hydroclorid (Phụ lục 13.2).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 1 g *natri heptan sulfonat (TT)* trong hỗn hợp gồm 180 ml *methanol (TT)* và 10 ml *triethylamin (TT)*, pha loãng với *nước* thành 1000 ml. Điều chỉnh tới pH 3,2 với *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch thiamin hydroclorid chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,005 M (TT)*, có nồng độ chính xác khoảng 0,05 mg/ml.
Dung dịch thử: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 100 mg thiamin hydroclorid, pha loãng với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* thành 100,0 ml, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *nước*, lắc đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 244 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng thiamin hydroclorid, $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$, trong thuốc tiêm dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ của dung dịch chuẩn.

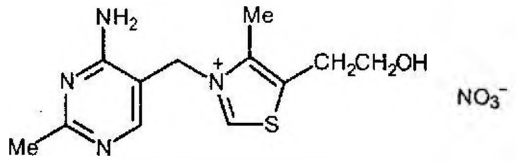
Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Vitamin.

Hàm lượng thường dùng
2,5 %.

THIAMIN NITRAT

Thiamini mononitras



$C_{12}H_{17}N_5O_4S$ P.t.l: 327,4

Thiamin nitrat là 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl) methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol nitrat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{12}H_{17}N_5O_4S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng hoặc tinh thể nhỏ không màu. Hơi tan trong nước, dễ tan trong nước sôi, khó tan trong ethanol 96 % và methanol.

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 thiamin nitrat chuẩn.

B. Hòa tan khoảng 20 mg chế phẩm trong 10 ml *nước*, thêm 1 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)* và 1,6 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, đun nóng trên cách thủy 30 min, để nguội. Thêm 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, 10 ml *dung dịch kali fericyanid 5 % (TT)* và 10 ml *n-butanol (TT)*, lắc mạnh 2 min. Lớp butanol ở trên cho huỳnh quang xanh lam rõ, đặc biệt khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Làm lại phản ứng nhưng dùng 0,9 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và 0,2 g *natri sulfit (TT)* thay cho 1,6 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, lớp butanol không có huỳnh quang.

C. 5 mg chế phẩm cho phản ứng đặc trưng của ion nitrat (Phụ lục 8.1).

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 được có màu đậm hơn màu của mẫu V_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S phải từ 6,8 đến 7,6 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch *natri hexansulfonat (TT)* 0,3764 % đã được chỉnh đến pH 3,1 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha động B: Methanol dùng cho sắc ký lỏng (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,35 g chế phẩm trong 15,0 ml dung dịch chứa 5 % (tt/tt) *acid acetic băng (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan thiamin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B và C) có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml dung dịch chứa 0,75 % (tt/tt) *acid acetic băng (TT)*.

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 248 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 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	90	10
2 - 27	90 → 70	10 → 30
27 - 35	70 → 50	30 → 50
35 - 42	50	50

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo thiamin 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 A, B và C.

Thời gian lưu tương đối của so với pic thiamin (khoảng 30 min): Tạp chất A khoảng 0,3, tạp chất B khoảng 0,9, tạp chất C khoảng 1,2.

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 tạp chất B và pic thiamin ít nhất là 3,0 và độ phân giải giữa pic thiamin và pic tạp chất C ít nhất là 2,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử

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

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

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 (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 các pic 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 các 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: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-methyl]-4-methyl-5-[2-(sulphonatooxy)ethyl]thiazol (ester thiamin sulfat).

Tạp chất B: 3-[(4-aminopyrimidin-5-yl)methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol (desmethylthiamin).

Tạp chất C: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-methyl]-5-(2-cloroethyl)-4-methylthiazol (cloro-thiamin).

Tạp chất E: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2(3H)-thion (thioxothiamin).

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 4. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,140 g chế phẩm trong 5 ml *acid formic khan (TT)*, thêm 50 ml *anhydrid acetic (TT)*. Chuẩn độ ngay bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), thời gian chuẩn độ trong vòng 2 min. Làm mẫu trắng song song trong cùng điều kiện.

1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 16,37 mg $C_{12}H_{17}N_5O_4S$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín (không làm bằng kim loại), tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin B_1.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

VIÊN NÉN THIAMIN

Tabellae Thiamini

Viên nén vitamin B_1

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa thiamin hydroclorid hay thiamin nitrat.

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 thiamin hydroclorid, $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ hay **thiamin nitrat,** $C_{12}H_{17}N_5O_4S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg vitamin B_1, thêm 25 ml *nước*, lắc kỹ, lọc (dung dịch A).

A. Lấy 10 ml dung dịch A, tiếp tục tiến hành như mô tả ở phép thử định tính B trong chuyên luận "Thiamin hydroclorid", bắt đầu từ "thêm 1 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*...".

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic thiamin hydroclorid (hoặc thiamin nitrat) trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

C. Dung dịch A cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1) hoặc phản ứng (A) của ion nitrat (Phụ lục 8.1).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1 g *natri heptan sulfonat (TT)* trong hỗn hợp gồm 180 ml *methanol (TT)* và 10 ml *triethylamin (TT)*, pha loãng với *nước* thành 1000 ml. Điều chỉnh tới pH 3,2 với *acid phosphoric (TT)*.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch thiamin hydroclorid chuẩn hay thiamin nitrat chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,005 M (TT)*, có nồng độ chính xác khoảng 0,05 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg thiamin hydroclorid hay thiamin nitrat, thêm 70 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,005 M (TT)*, để siêu âm 10 min, pha loãng với *dung dịch acid hydrocloric 0,005 M (TT)* thành 100,0 ml, lắc đu. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc với *dung dịch acid hydrocloric 0,005 M (TT)* thành 100,0 ml, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 244 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

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

Tính hàm lượng thiamin hydroclorid, $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$, hay thiamin nitrat, $C_{12}H_{17}N_5O_4S$ trong viên dựa vào diện tích (hay chiều cao) của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ hay $C_{12}H_{17}N_5O_4S$ của dung dịch chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin.

Hàm lượng thường dùng

10 mg.

VIÊN NÉN VITAMIN B_1, B_6 VÀ B_{12}

Tabellae Vitamini B_1, B_6 et B_{12}

Là viên nén bao chứa thiamin hydroclorid (hoặc thiamin nitrat), pyridoxin hydroclorid và cyanocobalamin.

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 thiamin hydroclorid, $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$, hoặc **thiamin nitrat,** $C_{12}H_{17}N_5O_4S$, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng pyridoxin hydroclorid, $C_8H_{11}NO_3.HCl$, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng cyanocobalamin, $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, từ 90,0 % đến 150,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Định lượng vitamin B_1 và B_6, thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương đương với thời gian lưu của pic thiamin và pic pyridoxin trong sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

B. Trong phần Định lượng vitamin B_{12}, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương đương với thời gian lưu của pic cyanocobalamin trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

Định lượng

Định lượng vitamin B_1 và B_6

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,40 g *natri 1-hexansulfonat (TT)* trong 1000 ml hỗn hợp *nước - methanol - acid acetic băng* (73 : 27 : 1). Điều chỉnh pha động, nếu cần.

Dung môi pha mẫu: Hỗn hợp *nước - acetonitril - acid acetic băng* (94 : 5 : 1).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch vitamin chuẩn trong dung môi pha mẫu có nồng độ chính xác khoảng 0,05 mg thiamin hydroclorid (hay thiamin nitrat) trong 1 ml và 0,05 mg pyridoxin hydroclorid trong 1 ml.

Dung dịch thử: Loại bỏ lớp vỏ bao. Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg pyridoxin hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha mẫu, lắc kỹ trong 15 min, thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml với dung môi pha mẫu.

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 280 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 với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic chính (riêng biệt) trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm lặp lại không được quá 3,0 %.

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

Tính hàm lượng thiamin hydroclorid ($C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$), hoặc thiamin nitrat ($C_{12}H_{17}N_5O_4S$), và pyridoxin hydroclorid ($C_8H_{11}NO_3.HCl$) trong viên dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic thiamin và pic pyridoxin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử, nồng độ $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ (hay $C_{12}H_{17}N_5O_4S$) và $C_8H_{11}NO_3.HCl$ của dung dịch chuẩn.

Định lượng vitamin B_{12}

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp *methanol - nước* (35 : 65). Điều chỉnh pha động, nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch cyanocobalamin chuẩn có nồng độ chính xác khoảng 10 µg/ml.

Dung dịch thử: Loại bỏ lớp vỏ bao. 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 250 µg cyanocobalamin vào bình 50 ml, thêm 25,0 ml *nước*, lắc kỹ trong 15 min (hay để siêu âm 5 min), lọc (hay ly tâm). Sử dụng dịch lọc (hay dịch trong ở trên).

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại khả kiến đặt ở bước sóng 550 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 với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm lặp lại không được quá 3,0 %.

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

Tính hàm lượng cyanocobalamin, $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$, trong viên dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic cyanocobalamin thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ của dung dịch chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

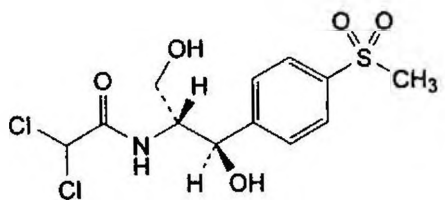
Loại thuốc

Vitamin.

Hàm lượng thường dùng

Vitamin B_1 125 mg, vitamin B_6 125 mg và vitamin B_{12} 125 µg.

THIAMPHENICOL
Thiamphenicolum



$C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$ P.t.l: 356,2

Thiamphenicol là 2,2-dicloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]ethyl] acetamid, phải chứa từ 98,0 % đến 100,5 % $C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh hoặc tinh thể mịn, màu trắng hoặc màu trắng hơi vàng. Khó tan trong nước và ethyl acetat, rất tan trong dimethylacetamid, dễ tan trong acetonitril và dimethyl formamid, tan trong methanol, hơi tan trong aceton và ethanol khan.
Dung dịch trong ethanol khan có góc quay cực hữu tuyền và dung dịch trong dimethylformamid có góc quay cực tả tuyền.

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 thiamphenicol chuẩn. Sấy chế phẩm và chất chuẩn ở 100 °C đến 105 °C trong 2 h và chuẩn bị mẫu theo phương pháp viên nén (đĩa halid), dùng *kali bromid tinh khiết IR (TT)*.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.
Dung môi khai triển: *Methanol - ethyl acetat* (3 : 97).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hoà tan 0,1 g thiamphenicol chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 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 10 cm. Lấy bản mỏng ra để khô 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 tương ứng về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
C. Cho 50 mg chế phẩm vào chén nung sứ, thêm 0.5 g *natri carbonat khan (TT)*. Đốt trên ngọn lửa trong 10 min. Để nguội. Hòa cắn bằng 5 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và lọc. Thêm 1 ml *nước* vào 1 ml dịch lọc, dung dịch phải cho phản ứng định tính (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm
Lắc 0,1 g chế phẩm với 20 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*. Lượng *dung dịch acid hydrocloric 0,02 N (CĐ)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ)* cần để chuyển màu của chỉ thị không được quá 0,1 ml.

Góc quay cực riêng
Từ -21° đến -24°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4)
Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong *dimethylformamid (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Điểm chảy
Từ 163 °C đến 167 °C (Phụ lục 6.7).

Độ hấp thụ ánh sáng
Dung dịch thử (1): Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *nước*, đun nóng đến khoảng 40 °C, pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml với *nước*.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử (1) ở khoảng bước sóng từ 240 nm đến 300 nm, dung dịch có 2 cực đại hấp thụ, ở bước sóng 266 nm và 273 nm. Độ hấp thụ riêng ở các bước sóng cực đại này lần lượt phải từ 25 đến 28 và từ 21,5 đến 23,5. Đo độ hấp thụ của dung dịch thử (2) ở khoảng bước sóng từ 200 nm đến 240 nm, dung dịch có cực đại hấp thụ ở bước sóng 224 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng cực đại hấp thụ này phải từ 370 đến 400.

Clorid
Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).
Lắc 0,5 g chế phẩm với 30 ml *nước* trong 5 min và lọc.

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3.
Dùng 1 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 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 2,0 g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 30 ml *ethanol 96 % (TT)*, thêm 20 ml *dung dịch kali hydroxyd 50 % (TT)*, lắc đều và đun hồi lưu trong 4 h. Làm lạnh, thêm 100 ml *nước*, trung hòa bằng *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và thêm dư 5 ml acid. Chuẩn độ bằng *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), sử dụng điện cực chỉ thị bạc và điện cực so sánh thủy ngân sulfat hoặc điện cực thích hợp khác. Tiến hành mẫu trắng trong cùng điều kiện.
1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 17,81 mg $C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$.

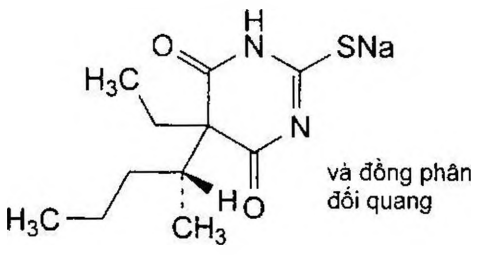
Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cloramphenicol.

THIOPENTAL NATRI

Thiopentalum natritricum

Thiopental natri và natricarbonat



$C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$ P.t.l: 264,3

Thiopental natri là hỗn hợp của natri 5-ethyl-5-[(1*RS*)-1-methylbutyl]-4,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-thiolat và natri carbonat khan, phải chứa từ 84,0 % đến 87,0 % $C_{11}H_{18}N_2O_2S$ và từ 10,2 % đến 11,2 % Na, cả hai đều tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột trắng hơi vàng, hút ẩm. Dễ tan trong nước, tan một phần trong ethanol khan.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, B, E.
Nhóm II: B, C, D, E.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn thu được ở phép thử B phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của thiopental chuẩn.
B. Acid hóa 10 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) bằng *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*, dung dịch sủi bọt. Lắc dung dịch thu được với 20 ml *1,1-dimethylethyl methyl ether (TT)*. Tách lấy lớp ether, rửa với 10 ml *nước*, làm khan bằng *natri sulfat khan (TT)*, lọc. Làm bay hơi dịch lọc đến khô và sấy cắn ở 100 °C đến 105 °C. Xác định điểm chảy (Phụ lục 6.7) của cắn. Trộn đồng lượng cắn này với thiopental chuẩn và xác định điểm chảy của hỗn hợp. Điểm chảy của cắn và của hỗn hợp phải khoảng 160 °C. Sự khác biệt về điểm chảy của 2 mẫu trên không được quá 2 °C.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Amoniac - ethanol 96 % - methylen clorid (5 : 15 : 80). Dùng lớp dưới.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,1 g chế phẩm (dùng cắn thu được ở Định tính B) trong *nước* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 85 mg thiopental chuẩn trong 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*.
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 chiều dài bản mỏng. Quan sát ngay bản mỏng 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 và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
D. Chế phẩm phải cho phản ứng đặc trưng của barbiturat có hydro ở nhóm NH không bị thay thế (Phụ lục 8.1).
E. Chế phẩm phải cho phản ứng của natri (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 dioxyd (TT)* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VL_3 (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: Acetonitril (TT_1) *- dung dịch acid phosphoric 1 g/l* (35 : 65).
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 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2 mg thiopental chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B, C và D) trong pha động và pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 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 225 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của thiopental.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo thiopental chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B, C và D) và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A, B, C và D.
Thời gian lưu tương đối so với thiopental (thời gian lưu khoảng 20 min): Tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,3.
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 và pic của tạp chất B ít nhất là 1,5 và độ phân giải giữa pic của tạp chất C và pic thiopental ít nhất là 1,5.

Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng nhân diện tích pic của tạp chất B với 1,5.
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 (1) (3,0 %).
Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).
Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).
Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,2 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 không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (5,0 %).
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 (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 5-[(1*RS*)-1-methylbutyl]-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4,6(1*H*,5*H*)-dion.
Tạp chất B: 5-ethyl-5-[(1*RS*)-1-methylbutyl]pyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion.
Tạp chất C: 5-ethyl-5-(1-ethylpropyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4,6(1*H*,5*H*)-dion.
Tạp chất D: Hỗn hợp của acid (2*RS*,3*RS*)-2-(carbamothioylcarbamoyl)-2-ethyl-3-methylhexanoic và acid (2*RS*,3*SR*)-2-(carbamothioylcarbamoyl)-2-ethyl-3-methylhexanoic.

Clorid
Không được quá 0,033 % (Phụ lục 9.4.5).
Thêm 35 ml *nước* và 10 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* vào 5 ml dung dịch S. Lắc với *1,1-dimethylethyl methyl ether (TT)* 3 lần, mỗi lần 25 ml. Bỏ lớp phía trên, đun trên cách thủy lớp nước để loại hoàn toàn dung môi hữu cơ. Dùng 15 ml lớp nước thu được để thử.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 2,5 % (Phụ lục 9.6).
(0,50 g; chân không; 100 °C; 4 h).

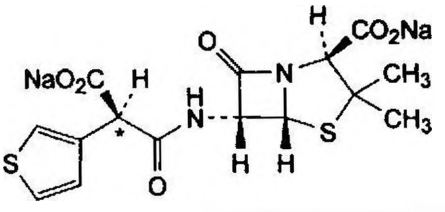
Định lượng
Natri: Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 30 ml *nước*. Dùng 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* làm chỉ thị, chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* đến khi màu của dung dịch chuyển sang đỏ. Đun sôi nhẹ 2 min, để nguội, nếu cần thì tiếp tục chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* đến màu đỏ như cũ.
1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 2,299 mg Na.
Thiopental: Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 5 ml *nước*, thêm 2 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* rồi chiết với *cloroform (TT)* 4 lần, mỗi lần 10 ml. Gộp các dịch chiết cloroform lại, lọc và làm bay hơi dịch lọc đến khô trên cách thủy. Hòa tan cắn trong 30 ml *dimethylformamid (TT)* đã được trung hòa trước, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh thymol 0,2 %* trong *methanol (TT)*. Chuẩn độ ngay bằng *dung dịch lithi methoxyd 0,1 M (CĐ)* đến khi dung dịch chuyển sang màu xanh lam, tránh để dung dịch tiếp xúc với carbon dioxyd của không khí trong suốt quá trình định lượng.
1 ml *dung dịch lithi methoxyd 0,1 M (CĐ)* tương đương với 24,23 mg $C_{11}H_{18}N_2O_2S$.

Bảo quản
Trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Gây mê.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

TICARCILIN NATRI
Ticarcillinum natricum



và đồng phân lập thể ở C*

$C_{15}H_{14}N_2Na_2O_6S_2$ P.t.l: 428,4

Ticarcilin natri là dinatri (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*RS*)-2-carboxylato-2-(thiophen-3-yl)acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat, phải chứa từ 89,0 % đến 102,0 % $C_{15}H_{14}N_2Na_2O_6S_2$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột màu trắng hoặc hơi vàng, hút ẩm. Dễ tan trong nước, tan trong methanol.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, D, E.
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 ticarcilin mononatri chuẩn.
Chuẩn bị mẫu thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 1 ml *nước*, thêm 0,1 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)*, lắc và để yên trong nước đá trong 10 min. Lọc lấy tủa và rửa tủa với 2 ml *nước*. Hòa tan tủa trong hỗn hợp *nước - aceton* (1 : 9). Bốc hơi dung môi đến gần khô, sấy cắn ở 60 °C trong 30 min.
Chuẩn bị mẫu chuẩn: Dùng ticarcilin mononatri chuẩn và xử lý tương tự mẫu thử.

B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Bản mỏng silica gel silan hóa.*
Dung môi khai triển: *Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 %* (10 : 90), được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng *acid acetic băng (TT).*
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 (1): Hoà tan 25 mg ticarcilin mononatri chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hoà tan 25 mg carbenicilin natri chuẩn và 25 mg ticarcilin mononatri chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 12 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô trong luồng không khí nóng và đặt vào bình bão hòa hơi iod. 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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách riêng biệt.
C. Cho khoảng 2 mg chế phẩm vào một ống nghiệm dài khoảng 15 cm và đường kính khoảng 15 mm. Làm ẩm với 0,05 ml *nước* và thêm 2 ml *dung dịch formaldehyd trong acid sulfuric (TT).* Lắc tròn ống nghiệm để trộn đều, dung dịch có màu nâu. Đặt ống nghiệm vào trong cách thủy 1 min, xuất hiện màu nâu đỏ thẫm.
D. Chế phẩm phải cho phản ứng định tính của natri (Phụ lục 8.1).
E. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Góc quay cực riêng.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 2,50 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 của dung dịch màu đối chiếu V_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
pH của dung dịch S phải từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng
Từ +172° đến +187°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *nước* 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 A: *Dung dịch amoni phosphat 0,13 %* được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *acid phosphoric (TT).*
Pha động B: *Pha động A - methanol* (50 : 50).
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 25,0 ml với pha động A.
Dung dịch đối chiếu (1): Hoà tan 20,0 mg decarboxyticarcilin chuẩn (tạp chất A) trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với pha động A. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động A.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 50 ml với pha động A.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 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:
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 - 30	100 → 30	0 → 70
30 - 40	30	70

Tiêm dung dịch đối chiếu (2). Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa 2 pic chính (đồng phân không đối quang) không nhỏ hơn 2,0. Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (4 %); Diện tích của bất kỳ pic phụ khác (trừ hai pic chính và pic của tạp chất A) không được lớn hơn 1,25 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2,5 %).

N,N-Dimethylanilin
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Acid 2-ethylhexanoic
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.17).

Nước
Không được quá 5,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,150 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,05 IU/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 độc tố vi khuẩn thì phải tiến hành phép thử này.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Methanol - dung dịch amoni phosphat 0,13 % đã điều chỉnh đến pH 7,0 bằng acid phosphoric* (20 : 80).
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với pha động. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan 50,0 mg ticarcilin mononatri chuẩn trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với pha động. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

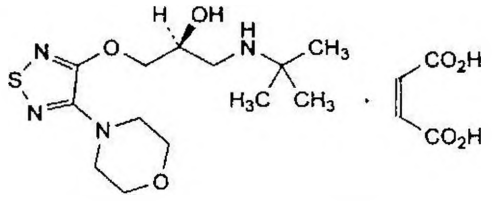
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiêm dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa 2 pic chính không nhỏ hơn 2,5. Tiêm dung dịch chuẩn 6 lần, độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích 2 pic ticarcilin không được lớn hơn 1,0 %. Tiêm xen kẽ dung dịch thử và dung dịch chuẩn.
Tính hàm lượng phần trăm của ticarcilin natri theo tổng diện tích của 2 pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{15}H_{14}NNa_2O_6S_2$ của ticarcilin mononatri chuẩn, nhân hàm lượng của ticarcilin mononatri với 1,054.

Bảo quản
Bao bì kín, ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.
Nếu nguyên liệu vô khuẩn: Đựng trong bao bì kín, vô khuẩn, tránh sự xâm nhập của vi khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm
Viên nén.

TIMOLOL MALEAT
Timololi maleas



$C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$ P.t.l: 432,5

Timolol maleat là (2*S*)-1-[(1,1-dimethylethyl)amino]-3-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-2-ol (*Z*)-butendioat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$, 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 và ethanol 96 %. Nóng chảy ở 199 °C kèm theo phân hủy.

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 timolol maleat chuẩn.
B. Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4) từ -6,2° đến -5,7°.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - methanol - methylen clorid (1 : 20 : 80).
Dung dịch thử: Hòa tan 5 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5 mg timolol maleat chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 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 2/3 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và cho bản mỏng tiếp xúc với hơi iod trong 2 h. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước tương tự với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
D. Nghiền 0,1 g chế phẩm với hỗn hợp chứa 1 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và 3 ml *nước*. Lắc hỗn hợp trên 3 lần với *ether*, mỗi lần 5 ml. Lấy 0,1 ml dung dịch của lớp nước, thêm dung dịch chứa 10 mg *resorcinol (TT)* trong 3 ml *acid sulfuric (TT)*. Đun trên cách thủy 15 min. Không được xuất hiện màu đỏ tím. Trung hòa phần còn lại của lớp nước với *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)* và thêm 1 ml *nước brom (TT)*. Đun cách thủy 15 min, sau đó đun đến sôi và để nguội. Lấy 0,2 ml dung dịch thu được, thêm dung dịch chứa 10 mg *resorcinol (TT)* trong 3 ml *acid sulfuric (TT)*. Đun cách thủy 15 min. Xuất hiện màu đỏ tím. Thêm 0,2 ml *dung dịch kali bromid 10 %*, đun trên cách thủy trong 5 min, dung dịch chuyển sang màu xanh tím.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch N_8 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Từ 3,8 đến 4,3 (Phụ lục 6.2).
Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất đồng phân đối quang
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Pha động: Diethylamin - 2-propanol - hexan (2 : 40 : 960).
Hỗn hợp dung môi: Methylen clorid - 2-propanol (10 : 30).
Dung dịch thử: Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 30 mg timolol maleat chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg (*R*)-timolol chuẩn (tạp chất A) 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 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100 ml bằng hỗn hợp dung môi. Trộn đều 1 ml dung dịch thu được với 1 ml dung dịch đối chiếu (2).
Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *dẫn xuất celulose của silica gel dùng để tách đồng phân đối quang* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 297 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 5 µl.
Thứ tự rửa giải: Tạp chất A sẽ rửa giải đầu tiên.
Cách tiến hành:
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 A và pic của đồng phân đối quang (S) ít nhất là 4,0. Thời gian lưu của những pic chính của đồng phân (S) trên sắc ký đồ của dung dịch thử và trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) phải giống nhau.
Giới hạn:
Tạp chất A: Diện tích pic của tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (1,0 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: (2*R*)-1-[(1,1-dimethylethyl)amino]-3-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-2-ol ((*R*)-timolol).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Methanol - dung dịch natri octansulfonat 4,32 g/l được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid acetic băng (1 : 1).
Pha động B: Methanol (TT).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.
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): Hòa tan một lọ timolol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất B, C, D và F) trong 1,0 ml pha động A.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 2 mg chế phẩm và 20 mg *acid maleic (TT)* trong 10 ml *acetonitril (TT)*. Bay hơi 1 ml dung dịch thu được đến khô dưới luồng khí *nitrogen (TT)* trong lọ thủy tinh màu hổ phách. Sấy lọ thủy tinh đã mở nắp ở 105 °C trong 1 h. Hòa tan cắn thu được trong 1,0 ml pha động A.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 295 nm.
Tốc độ dòng: 1,2 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 - 10	97,5	2,5
10 - 11	97,5 → 70	2,5 → 30
11 - 14,5	70	30

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo timolol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B, C, D và F. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất E.
Thời gian lưu tương đối so với timolol (thời gian lưu khoảng 7,5 min): Acid maleic khoảng 0,1; tạp chất D khoảng 0,3; tạp chất E khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,7; tạp chất F khoảng 0,8; tạp chất C khoảng 2,1.
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 F và pic của tạp chất B ít nhất là 1,5.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất D với 0,6.
Tạp chất B, C, D, E, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).
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 (1) (0,10 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,4 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %) và bỏ qua pic của acid maleic.
Ghi chú:
Tạp chất B: (2*RS*)-3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3- yl]oxy]propan-1-ol.
Tạp chất C: (2*RS*)-*N*-(1,1-dimethylethyl)-2,3-bis[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3- yl]oxy]propan-1-amin.
Tạp chất D: 4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-ol.
Tạp chất E: Acid (2*Z*)-4-[(1*S*)-1-[[(1,1-dimethylethyl)amino] methyl]-2-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5- thiadiazol-3-yl]oxy]ethoxy]-4-oxobut-2-enoic.
Tạp chất F: 4-(4-cloro-1,2,5-thiadiazol-3-yl)morpholin.
Tạp chất G: 4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3(2*H*)-on 1-oxyd.
Tạp chất H: 2-[(2*RS*)-3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropyl]-4-(morpholin-4-yl)-1,2, 5-thiadiazol-3(2*H*)-on.
Tạp chất I: (2*RS*)-1-(ethylamino)-3-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-2-ol,
Tạp chất J: 1,1'-[1,2,5-thiadiazol-3,4-diylbis(oxy)]bis[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]propan-2- ol].

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 0,350 g chế phẩm trong 60 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 43,25 mg $C_{17}H_{28}N_4O_7S$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Đối kháng thụ thể beta-adrenergic.

Chế phẩm
Thuốc nhỏ mắt, viên nén.

VIÊN NÉN TIMOLOL
Tabellae Timololi

Là viên nén chứa timolol maleat.
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 timolol maleat, $C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi triển khai: Amoniac - methanol - cloroform (1 : 20 : 80).
Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg timolol maleat, làm ẩm bằng 2 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, thêm 5 ml *methanol (TT)*, lắc 20 min và thêm *methanol (TT)* vừa đủ 50 ml, ly tâm, sử dụng lớp trên.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 60 mg timolol maleat chuẩn trong 4 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, thêm *methanol (TT)* vừa đủ 100 ml.
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 tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 500 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 20 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.
Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị một dung dịch timolol maleat chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* có nồng độ tương ứng với nồng độ timolol maleat của dung dịch thử.
Xác định hàm lượng timolol maleat được hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng pha động và các điều kiện sắc ký như ở phần Định lượng. Điều chỉnh thể tích tiêm nếu cần.
Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng timolol maleat, $C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$, so với lượng ghi trên nhãn hòa tan trong 20 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - dung dịch đệm phosphat pH 2,8 (2 : 3).
Dung dịch đệm phosphat pH 2,8: Hòa tan 11,04 g *natri dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh dung dịch tới pH 2,8 bằng *acid phosphoric (TT).*
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg timolol maleat chuẩn vào bình định mức 500 ml, thêm 50 ml *dung dịch natri dihydrophosphat 0,05 M,* siêu âm đến tan hoàn toàn, thêm 100 ml *acetonitril (TT),* lắc, pha loãng với *nước* vừa đủ đến vạch, trộn đều.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 10 mg timolol maleat vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *dung dịch natri dihydrophosphat 0,05 M,* siêu âm 5 min, thêm 20 ml *acetonitril (TT),* lắc, pha loãng với *nước* vừa đủ đến vạch, trộn đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 cm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 295 nm.
Tốc độ dòng: 1,8 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm riêng biệt 6 lần dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %, hệ số đối xứng của pic chính không được lớn hơn 2,0.
Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$ của timolol maleat chuẩn, tính hàm lượng timolol maleat, $C_{13}H_{24}N_4O_3S.C_4H_4O_4$, có trong chế phẩm.

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc đối kháng thụ thể beta-adrenergic.

Hàm lượng thường dùng
5 mg, 10 mg, 20 mg.

TINH BỘT BIẾN TÍNH NATRI GLYCOLAT TYP A
Carboxymethylamylum natricum A

Tinh bột biến tính natri glycolat typ A là muối natri của tinh bột khoai tây đã được *O*-carboxymethylat hóa một phần liên kết chéo, phải chứa từ 2,8 % đến 4,2 % Na (N.t.l: 22,99) tính theo chế phẩm đã được rửa bằng ethanol 80 % và làm khô.

Tính chất
Bột mịn, trơn chảy, màu trắng hoặc gần như trắng, rất hút ẩm. Thực tế không tan trong methylen clorid. Tạo hỗn dịch trong mờ khi hòa với nước.
Dưới kính hiển vi thấy: Hạt tinh bột đơn, không đều, hình trứng hay hình quả lê (kích thước 30 µm đến 100 µm) hoặc hình tròn (kích thước 10 µm đến 35 µm); rốn lệch và các vòng đồng tâm rõ. Đôi khi thấy hạt tinh bột kép 2 đến 4.
Dưới kính hiển vi phân cực thấy: Hình chữ thập màu đen ở rốn hạt, trên bề mặt có các tinh thể nhỏ. Khi tiếp xúc với nước bị phồng lên.

Định tính
A. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử pH.
B. Lấy 4,0 g chế phẩm, thêm 20 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, lắc đều không đun nóng. Hỗn hợp tạo thành ở dạng gel. Thêm 100 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và lắc đều. Hỗn dịch tạo thành sẽ lắng cặn sau khi để yên.
C. Dung dịch chế phẩm đã acid hóa phải chuyển màu xanh lam hoặc màu tím khi thêm *dung dịch iod-iodid (TT_1)*.
D. Dung dịch S2 phải cho phản ứng của của natri (Phụ lục 8.1).
Dung dịch S2: Lấy 2,5 g chế phẩm cho vào chén nung bằng sứ hoặc platin, thêm 2 ml *dung dịch acid sulfuric 50 %*. Đun nóng trên cách thủy, sau đó đốt trực tiếp trên bếp, nâng nhiệt độ từ từ và nung ở 600 °C ± 25 °C cho đến khi không còn các tiểu phân màu đen. Để nguội, làm ẩm bằng vài giọt *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)*, bốc hơi rồi đốt và nung lại như trên, sau đó để nguội. Thêm vài giọt *dung dịch amoni carbonat (TT)*, bay hơi đến khô và nung lại cẩn thận. Để nguội rồi hòa tan cắn thu được trong 50 ml *nước*.

Độ trong và màu sắc của dung dịch S1
Dung dịch S1: Ly tâm hỗn dịch thu được trong phép thử định tính B với gia tốc 2500 *g* trong 10 min. Cẩn thận lấy lớp dịch ở trên.
Dung dịch S1 phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).
Phân tán 1,0 g chế phẩm trong 30 ml *nước* để đo.

Natri glycolat
Không được quá 2,0 %. Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Dung dịch thử: Lấy 0,20 g chế phẩm vào cốc có mỏ, thêm 5 ml *acid acetic (TT)* và 5 ml *nước*. Khuấy cho đến khi tan hoàn toàn (khoảng 10 min). Thêm 50 ml *aceton (TT)* và 1 g *natri clorid (TT)*, trộn đều. Lọc qua giấy lọc đã thấm *aceton (TT)*, rửa cốc và giấy lọc bằng *aceton (TT)*. Gộp dịch lọc và dịch rửa rồi pha loãng thành 100,0 ml bằng *aceton (TT)*. Để yên trong 24 h. Dùng lớp dung dịch trong.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,310 g *acid glycollic (TT)* (đã được làm khô trước trong chân không bằng *diphosphor pentoxyd (TT)* ở nhiệt độ phòng qua đêm) trong *nước* rồi pha loãng thành 500,0 ml bằng cùng dung môi. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml *acid acetic (TT)* rồi để yên khoảng 30 min. Thêm 50 ml *aceton (TT)* và 1 g *natri clorid (TT)*, trộn đều. Lọc qua giấy lọc đã thấm *aceton (TT)*, rửa cốc và giấy lọc bằng *aceton (TT)*. Gộp dịch lọc và dịch rửa rồi pha loãng thành 100,0 ml bằng *aceton (TT)*. Để yên trong 24 h. Dùng lớp dung dịch trong. Lấy 2,0 ml dung dịch thử, đun nóng trên cách thủy trong 20 min. Để nguội tới nhiệt độ phòng rồi thêm 20,0 ml *dung dịch 2,7-dihydroxynaphthalen (TT)*. Lắc kỹ rồi đun nóng trong cách thủy trong 20 min. Làm nguội dưới vòi nước, chuyển toàn bộ dịch thu được vào bình định mức và pha loãng thành 25,0 ml bằng *acid sulfuric (TT)* trong khi vẫn làm nguội bình định mức dưới vòi nước. Trong vòng 10 min phải tiến hành đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 540 nm (Phụ lục 4,1), dùng *nước* làm mẫu trắng. Độ hấp thụ của dung dịch được chuẩn bị từ dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch được chuẩn bị song song và cùng điều kiện từ 2,0 ml dung dịch đối chiếu.

Natri clorid
Không được quá 7,0 %.
Lấy 0,500 g chế phẩm vào cốc có mỏ, tạo hỗn dịch với 100 ml *nước*. Thêm 1 ml *acid nitric (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Sử dụng điện cực chỉ thị là điện cực bạc.
1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 5,844 mg NaCl.

Sắt
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Dùng 10 ml dung dịch S2 để thử.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm, tiến hành thử theo phương pháp 4. 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 10,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 130 °C; 1,5 h).

Giới hạn nhiễm khuẩn
Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử *Escherichia coli* và *Salmonella* (Phụ lục 13.6).

Định lượng
Lắc 1,000 g chế phẩm với 20 ml *ethanol (TT)* 80 % (tt/tt), khuấy trong 10 min và lọc. Lặp lại quy trình trên cho đến khi ion clorid được rửa hết (xác định bằng dung dịch *bạc nitrat (TT)* 1,7 %). Sấy khô cắn ở 105 °C đến khối lượng không đổi. Lấy 0,700 g cắn khô, thêm 80 ml *acid acetic băng (TT)* và đun hồi lưu trong 2 h. Để nguội dung dịch thu được đến nhiệt độ phòng. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành một mẫu trắng.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 2,299 mg Na.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Tá dược.

TINH BỘT BIẾN TÍNH NATRI GLYCOLAT TYP B
Carboxymethylamylum natricum B

Tinh bột biến tính natri glycolat typ B là muối natri của tinh bột khoai tây đã được *O*-carboxymethylat hóa một phần liên kết chéo, phải chứa từ 2,0 % đến 3,4 % Na (N.t.l: 22,99) tính theo chế phẩm đã được rửa bằng ethanol 80 % và làm khô.

Tính chất
Bột mịn, trơn chảy, màu trắng hoặc gần như trắng, rất hút ẩm. Thực tế không tan trong methylen clorid. Tạo hỗn dịch trong mờ khi hòa với nước.
Dưới kính hiển vi thấy: Hạt tinh bột đơn, không đều, hình trứng hay hình quả lê (kích thước 30 µm đến 100 µm) hoặc hình tròn (kích thước 10 µm đến 35 µm); rốn lệch và các vòng đồng tâm rõ. Đôi khi thấy hạt tinh bột kép 2 đến 4.
Dưới kính hiển vi phân cực thấy: Hình chữ thập màu đen ở rốn hạt, trên bề mặt có các tinh thể nhỏ. Khi tiếp xúc với nước bị phồng lên.

Định tính
A. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử pH.
B. Lấy 4,0 g chế phẩm, thêm 20 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, lắc đều không đun nóng. Hỗn hợp tạo thành ở dạng gel. Thêm 100 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và lắc đều. Hỗn dịch tạo thành sẽ lắng cặn sau khi để yên.
C. Dung dịch chế phẩm đã acid hóa phải chuyển màu xanh lam hoặc màu tím khi thêm *dung dịch iod- iodid (TT_1)*.
D. Dung dịch S2 phải cho phản ứng của natri (Phụ lục 8.1).
Dung dịch S2: Lấy 2,5 g chế phẩm cho vào chén nung bằng sứ hoặc platin, thêm 2 ml *dung dịch acid sulfuric 50 %*. Đun nóng trên cách thủy, sau đó đốt trực tiếp trên bếp, nâng nhiệt độ từ từ và nung ở 600 °C ± 25 °C cho đến khi không còn các tiểu phân màu đen. Để nguội, làm ẩm bằng vài giọt *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)*, bốc hơi rồi đốt và nung lại như trên, sau đó để nguội. Thêm vài giọt *dung dịch amoni carbonat (TT)*, bay hơi đến khô và nung lại cẩn thận. Để nguội rồi hòa tan cắn thu được trong 50 ml *nước*.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S1: Ly tâm hỗn dịch thu được trong phép thử định tính B với gia tốc 2500 *g* trong 10 min. Cẩn thận lấy lớp dịch ở trên.
Dung dịch S1 phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Từ 3,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).
Phân tán 1,0 g chế phẩm trong 30 ml *nước* để đo.

Natri glycolat
Không được quá 2,0 %. Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Dung dịch thử: Lấy 0,20 g chế phẩm vào cốc có mỏ, thêm 5 ml *acid acetic (TT)* và 5 ml *nước*. Khuấy cho đến khi tan hoàn toàn (khoảng 10 min). Thêm 50 ml *aceton (TT)* và 1 g *natri clorid (TT)*, trộn đều. Lọc qua giấy lọc đã thấm *aceton (TT)*, rửa cốc và giấy lọc bằng *aceton (TT)*. Gộp dịch lọc và dịch rửa rồi pha loãng thành 100,0 ml bằng *aceton (TT)*. Để yên trong 24 h. Dùng lớp dung dịch trong.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,310 g *acid glycollic (TT)* (đã được làm khô trước trong chân không bằng *diphosphor pentoxyd (TT)* ở nhiệt độ phòng qua đêm) trong *nước* rồi pha loãng thành 500,0 ml bằng cùng dung môi. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml *acid acetic (TT)* rồi để yên khoảng 30 min. Thêm 50 ml *aceton (TT)* và 1 g *natri clorid (TT)*, trộn đều. Lọc qua giấy lọc đã thấm *aceton (TT)*, rửa cốc và giấy lọc bằng *aceton (TT)*. Gộp dịch lọc và dịch rửa rồi pha loãng thành 100,0 ml bằng *aceton (TT)*. Để yên trong 24 h. Dùng lớp dung dịch trong. Lấy 2,0 ml dung dịch thử, đun nóng trên cách thủy trong 20 min. Để nguội tới nhiệt độ phòng rồi thêm 20,0 ml *dung dịch 2,7-dihydroxynaphthalen (TT)*. Lắc kỹ rồi đun nóng trong cách thủy trong 20 min. Làm nguội dưới vòi nước, chuyển toàn bộ dịch thu được vào bình định mức và pha loãng thành 25,0 ml bằng *acid sulfuric (TT)* trong khi vẫn làm nguội bình định mức dưới vòi nước. Trong vòng 10 min phải tiến hành đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 540 nm (Phụ lục 4,1), dùng *nước* làm mẫu trắng. Độ hấp thụ của dung dịch được chuẩn bị từ dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch được chuẩn bị song song và cùng điều kiện từ 2,0 ml dung dịch đối chiếu.

Natri clorid
Không được quá 7,0 %.
Lấy 0,500 g chế phẩm vào cốc có mỏ, tạo hỗn dịch với 100 ml *nước*. Thêm 1 ml *acid nitric (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm kết thúc

bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Sử dụng điện cực chỉ thị là điện cực bạc
1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 5,844 mg NaCl.

Sắt
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Dùng 10 ml dung dịch S2 để thử.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm, tiến hành thử theo phương pháp 4. 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 10,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 130 °C; 1,5 h).

Giới hạn nhiễm khuẩn
Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử *Escherichia coli* và *Salmonella* (Phụ lục 13.6).

Định lượng
Lắc 1,000 g chế phẩm với 20 ml *ethanol 80 % (TT)*, khuấy trong 10 min và lọc. Lặp lại quy trình trên cho đến khi ion clorid được rửa hết (xác định bằng dung dịch *bạc nitrat (TT)* 1,7 %). Sấy khô cắn ở 105 °C đến khối lượng không đổi. Lấy 0,700 g cắn khô, thêm 80 ml *acid acetic băng (TT)* và đun hồi lưu trong 2 h. Để nguội dung dịch thu được đến nhiệt độ phòng. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành một mẫu trắng.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 2,299 mg Na.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Tá dược.

TINH BỘT BIẾN TÍNH NATRI GLYCOLAT TYP C
Carboxymethylamylum natricum C

Tinh bột biến tính natri glycolat typ C là muối natri của tinh bột đã được *O*-carboxymethylat hóa một phần, liên kết chéo bởi sự mất nước bằng phương pháp vật lý, phải chứa từ 2,8 % đến 5,0 % Na (N.t.l: 22,99) tính theo chế phẩm đã được rửa bằng ethanol 80 % và làm khô.

Tính chất
Bột mịn, trơn chảy, màu trắng hoặc gần như trắng, rất hút ẩm. Tan trong nước, thực tế không tan trong methylen clorid. Tạo hỗn dịch trong mờ giống gel khi hòa với nước. Dưới kính hiển vi thấy: Hạt tinh bột đơn, không đều, hình trứng hay hình quả lê (kích thước 30 µm đến 100 µm) hoặc hình tròn (kích thước 10 µm đến 35 µm); rốn lệch và các vòng đồng tâm rõ. Đôi khi thấy hạt tinh bột kép 2 đến 4. Dưới kính hiển vi phân cực thấy: Hình chữ thập màu đen ở rốn hạt, trên bề mặt có các tinh thể nhỏ. Khi tiếp xúc với nước bị phồng lên.

Định tính
A. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử pH.
B. Lấy 4,0 g chế phẩm, thêm 20 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, lắc đều không đun nóng. Hỗn hợp tạo thành ở dạng gel. Thêm 100 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và lắc đều: dạng gel của hỗn dịch vẫn bền vững (phân biệt với tinh bột biến tính typ A và B). Giữ hỗn dịch thu được để tiến hành phép thử pH và Độ trong và màu sắc của gel.
C. Lấy 5 ml gel thu được trong phép thử B, thêm 0,05 ml *dung dịch iod-iodid (TT_1)*. Màu xanh lam đậm được tạo thành.
D. Dung dịch S phải cho phản ứng của natri (Phụ lục 8.1).
Dung dịch S: Lấy 2,5 g chế phẩm cho vào chén nung bằng sứ hoặc platin, thêm 2 ml *dung dịch acid sulfuric 50 %*. Đun nóng trên cách thủy, sau đó đốt trên bếp hở, nâng nhiệt độ từ từ và nung ở 600 °C ± 25 °C cho đến khi không còn các tiểu phân màu đen. Để nguội, làm ẩm bằng vài giọt *acid sulfuric (TT)*, bốc hơi rồi đốt và nung lại như trên, sau đó để nguội. Thêm vài giọt *dung dịch amoni carbonat (TT)*, bay hơi đến khô và nung lại cẩn thận. Để nguội rồi hòa tan cắn thu được trong 50 ml *nước*.

Độ trong và màu sắc của gel
Gel thu được trong phép Định tính B phải không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).
Dùng gel thu được trong phép thử Định tính B để đo.

Natri glycolat
Không được quá 2,0 %. Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Dung dịch thử: Lấy 0,20 g chế phẩm vào cốc có mỏ, thêm 5 ml *acid acetic (TT)* và 5 ml *nước*. Khuấy cho đến khi tan hoàn toàn (khoảng 10 min). Thêm 50 ml *aceton (TT)* và 1 g *natri clorid (TT)*, trộn đều. Lọc qua giấy lọc đã thấm *aceton (TT)*, rửa cốc và giấy lọc bằng *aceton (TT)*. Gộp dịch lọc và dịch rửa rồi pha loãng thành 100,0 ml bằng *aceton (TT)*. Để yên trong 24 h. Dùng lớp dung dịch trong.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,310 g *acid glycollic (TT)* (đã được làm khô trước trong chân không bằng *diphosphor pentoxyd (TT)*) trong *nước* rồi pha loãng thành 500,0 ml bằng cùng dung môi. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml *acid acetic (TT)* rồi để yên khoảng 30 min. Thêm 50 ml *aceton (TT)* và 1 g *natri clorid (TT)*, rồi pha loãng thành 100,0 ml bằng *aceton (TT)*.
Lấy 2,0 ml dung dịch thử, đun nóng trên cách thủy trong 20 min. Để nguội tới nhiệt độ phòng rồi thêm 20,0 ml *dung dịch 2,7-dihydroxynaphthalen (TT)*. Lắc kỹ rồi đun nóng

trong cách thủy trong 20 min. Làm nguội dưới vòi nước, chuyển toàn bộ dịch thu được vào bình định mức và pha loãng thành 25,0 ml bằng *acid sulfuric (TT)* trong khi vẫn làm nguội bình định mức dưới vòi nước. Trong vòng 10 min phải tiến hành đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 540 nm (Phụ lục 4,1), dùng *nước* làm mẫu trắng. Độ hấp thụ của dung dịch được chuẩn bị từ dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch được chuẩn bị song song và cùng điều kiện từ 2,0 ml dung dịch đối chiếu.

Natri clorid
Không được quá 1 %.
Lắc 1,00 g chế phẩm với 20 ml *ethanol 80 % (TT)* trong 10 min, lọc. Lặp lại quy trình trên 4 lần. Sấy khô cắn đến khối lượng không đổi ở 100 °C để dùng cho phép thử Định lượng. Gộp dịch lọc. Bốc hơi đến khô, hòa tan cắn bằng *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Lấy 10,0 ml dung dịch thu được, thêm 30 ml *nước* và 5 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Sử dụng điện cực chỉ thị là điện cực bạc.
1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 5,844 mg NaCl.

Sắt
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Dùng dung dịch S để thử.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm, tiến hành thử theo phương pháp 4. 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).
(1,000 g; 105 °C; 4 h).

Giới hạn nhiễm khuẩn
Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử *Escherichia coli* và *Salmonella* (Phụ lục 13.6).

Định lượng
Lấy 0,500 g cắn đã được sấy khô thu được trong phép thử Natri clorid, thêm 80 ml *acid acetic khan (TT)* và đun hồi lưu trong 2 h. Để nguội dung dịch thu được đến nhiệt độ phòng. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song tiến hành một mẫu trắng.
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 2,299 mg Na.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Tá dược.

TINH BỘT GẠO
Amylum oryzae

Tinh bột gạo là bột được lấy từ quả (quen gọi là hạt thóc) đã bỏ vỏ của cây lúa (*Oryza sativa* L.), họ Lúa (Poaceae).

Tính chất
Bột mịn có màu trắng hoặc gần như trắng, khi miết giữa hai ngón tay có tiếng cọt kẹt.
Thực tế không tan trong nước lạnh và trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Quan sát bằng kính hiển vi: Sử dụng một hỗn hợp *glycerol - nước* (1 : 1) để chuẩn bị tiêu bản. Hạt tinh bột đơn hình đa diện, kích thước từ 1 µm đến 10 µm, phần lớn trong khoảng 4 µm đến 6 µm; thường tụ lại thành đám hình trứng, đường kính từ 50 µm đến 100 µm; rốn hạt ở tâm hơi rõ, không có các vân đồng tâm. Dưới kính hiển vi phân cực thấy hình chữ thập màu đen ở rốn hạt.
B. Lấy 1 g chế phẩm cho vào cốc thủy tinh, thêm 50 ml *nước*, trộn đều, đun sôi 1 min, để nguội. Gel lỏng hơi đục được tạo thành (hồ tinh bột).
C. Thêm 0,05 ml *dung dịch iodid (TT_1)* vào 1 ml gel lỏng thu được ở mục Định tính B, xuất hiện màu đỏ cam đến xanh dương, mất màu khi đun nóng.

pH
Từ 5,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).
Lắc 5,0 g chế phẩm với 25,0 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* trong 60 s. Để yên 15 min.

Tạp chất
Kiểm tra dưới kính hiển vi, dùng hỗn hợp *glycerol - nước* (1 : 1) để làm tiêu bản. Hầu như không có (rất ít) các tạp chất khác so với các hạt tinh bột. Có thể chứa rất ít mảnh mô nội nhũ của hạt thóc. Không được có các hạt tinh bột của các loại cây khác.

Sắt
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Lắc 1,5 g chế phẩm với 15 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*, lọc. Dùng dịch lọc để xác định.

Chất oxy hóa
Không được quá 20 phần triệu, tính theo H_2O_2 (Phụ lục 7.10).

Sulfur dioxyd
Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 7.9, phương pháp 2).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 15,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 130 °C, 90 min).

Tro sulfat
Không được quá 0,6 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6)
Tổng số vi sinh vật hiếu khí không được quá 10^3 CFU/g.
Tổng số nấm không được quá 10^2 CFU/g.
Không được có *Salmonella* và *Escherichia coli.*

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Tá dược.

TINH BỘT KHOAI TÂY
Amylum Solani

Tinh bột khoai tây được lấy từ củ của cây Khoai tây (*Solanum tuberosum* L.), họ Cà (Solanaceae).

Tính chất
Bột rất mịn có màu trắng hoặc gần như trắng, khi miết giữa hai ngón tay có tiếng cọt kẹt.
Thực tế không tan trong nước lạnh và trong ethanol 96 %.
Tinh bột khoai tây không được chứa hạt tinh bột loại khác. Nếu có, nó có thể chứa một lượng nhỏ mảnh mô của cây khoai tây.

Định tính
A. Quan sát dưới kính hiển vi, dùng hỗn hợp *glycerol - nước* (1 : 1) để chuẩn bị tiêu bản: Các hạt tinh bột không đều, đôi khi kép 2 hoặc 4, có vân đồng tâm rõ; hạt tinh bột đơn hình trứng, hình quả lê kích thước từ 30 µm đến 100 µm đôi khi tới trên 100 µm, rốn lệch tâm. Hạt tinh bột tròn kích thước 10 µm đến 35 µm, rốn không ở tâm hoặc hơi lệch tâm. Dưới kính hiển vi phân cực thấy hình chữ thập màu đen ở rốn hạt.
B. Lấy 1 g chế phẩm cho vào cốc thủy tinh, thêm 50 ml *nước*, trộn đều, đun sôi 1 min, để nguội. Gel hơi đục được tạo thành (hồ tinh bột).
C. Thêm 0,05 ml *dung dịch iodid* (TT_1) vào 1 ml gel lỏng thu được ở mục Định tính B, xuất hiện màu đỏ cam đến xanh dương đậm, mất màu khi đun nóng.

pH
Từ 5,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).
Lắc 5,0 g chế phẩm với 25,0 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* trong 60 s. Để yên 15 min.

Tạp chất
Kiểm tra dưới kính hiển vi, dùng hỗn hợp *glycerol - nước* (1 : 1) để làm tiêu bản. Hầu như không có (rất ít) các tạp chất khác. Không được có các hạt tinh bột của các loại cây khác.

Chất oxy hóa
Không được quá 20 phần triệu, tính theo H_2O_2 (Phụ lục 7.10).

Sulfur dioxyd
Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 7.9, phương pháp 2).

Sắt
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Lắc 1,5 g chế phẩm với 15 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*, lọc. Dùng dịch lọc để thử.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 20,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,00 g, 130 °C, 90 min).

Tro sulfat
Không được quá 0,6 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6)
Tổng số vi sinh vật hiếu khí không được quá 10^3 CFU/g.
Tổng số nấm không được quá 10^2 CFU/g.
Không được có *Salmonella* và *Escherichia coli.*

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Tá dược.

TINH BỘT LÚA MÌ
Amylum Tritici

Tinh bột lúa mì là bột được lấy từ quả (còn gọi là hạt) đã bỏ vỏ của cây Lúa mì (*Triticum aestivum* L. (*T. vulgare* Vill.), họ Lúa (Poaceae).

Tính chất
Bột rất mịn, có màu trắng hoặc gần như trắng, khi miết giữa hai ngón tay có tiếng cọt kẹt.
Thực tế không tan trong nước lạnh và trong ethanol 96 %.
Tinh bột lúa mì không được chứa hạt tinh bột loại khác. Có thể chứa một lượng nhỏ mảnh mô của cây Lúa mì.

Định tính
A. Quan sát bằng kính hiển vi, sử dụng hỗn hợp *glycerol - nước* (1 : 1) để làm tiêu bản: Hạt tinh bột đơn to hoặc nhỏ, ít khi có cỡ trung bình. Hạt to có kích thước từ 10 µm đến 60 µm, đa số có dạng hình đĩa hoặc hiếm khi có hình thận khi nhìn trên bề mặt. Rốn hạt và các vân không rõ hoặc hơi rõ, đôi khi thấy các vết nứt ở rìa hạt. Khi nhìn ở mặt bên, các hạt tinh bột đơn hình trứng, hình thoi và rốn hạt dạng vạch dọc theo trục chính. Các hạt nhỏ tròn hoặc hình khối đa diện, đường kính 2 µm đến 10 µm. Dưới kính hiển vi phân cực thấy hình chữ thập màu đen ở rốn hạt.
B. Lấy 1 g chế phẩm cho vào cốc thủy tinh, thêm 50 ml *nước*, trộn đều, đun sôi 1 min, để nguội. Gel lỏng hơi đục được tạo thành (hồ tinh bột).
C. Thêm 0,05 ml *dung dịch iodid* (TT_1) vào 1 ml gel lỏng thu được ở mục Định tính B, xuất hiện màu đỏ cam đến xanh dương, mất màu khi đun nóng.

pH
Từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).
Lắc 5,0 g chế phẩm với 25,0 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* trong 60 s. Để yên 15 min.

Tạp chất
Kiểm tra dưới kính hiển vi, dùng hỗn hợp *glycerol - nước* (1 : 1) để làm tiêu bản. Hầu như không có (rất ít) các tạp chất khác. Không được có các hạt tinh bột của các loại cây khác.

Protein toàn phần (Phụ lục 10.9)
Không được quá 0,3 % (tương đương với 0,048 % N_2, hệ số chuyển đổi 6,25).
Dùng 6,0 g chế phẩm, tiến hành vô cơ hóa bằng *acid sulfuric (TT)* như mô tả ở Phụ lục 10.9 nhưng có thay đổi như sau: Lấy chính xác khoảng 6,0 g chế phẩm vào bình Kjeldahl A, rửa các hạt tinh bột bám ở cổ bình bằng 25 ml *acid sulfuric (TT)*, đun đến khi thu được dung dịch trong. Thêm 45 ml *dung dịch natri hydroxyd 40 % (TT)*.

Chất oxy hóa
Không được quá 20 phần triệu, tính theo H_2O_2 (Phụ lục 7.10).

Sulfur dioxyd
Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 7.9, phương pháp 2).

Sắt
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Lắc 1,5 g chế phẩm với 15 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*, lọc. Dùng dịch lọc để đo.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 15,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 130 °C, 90 min).

Tro sulfat
Không được quá 0,6 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6)
Tổng số vi sinh vật hiếu khí không được quá 10^3 CFU/g.
Tổng số nấm không được quá 10^2 CFU/g.
Không được có *Salmonella* và *Escherichia coli*.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Tá dược.

TINH BỘT NGÔ
Amylum mays

Tinh bột ngô là bột được lấy từ quả cây Ngô (còn gọi là hạt ngô) đã được bỏ vỏ (*Zea mays* L.), họ Lúa (Poaceae).

Tính chất
Bột mịn có màu trắng tới vàng nhạt, khi miết giữa hai ngón tay có tiếng cọt kẹt.
Thực tế không tan trong nước lạnh và trong ethanol 96 %. Hiếm thấy các hạt có vết nứt hoặc có bất thường trên các cạnh.

Định tính
A. Quan sát bằng kính hiển vi có độ phóng đại trên 20 và dùng hỗn hợp *glycerol - nước* (1 : 1) để làm tiêu bản: Hạt tinh bột đơn hình khối đa diện, kích thước không đều, đường kính 2 µm đến 23 µm; hạt tinh bột tròn hoặc hình cầu đường kính 25 µm đến 35 µm. Rốn hạt dạng khoang hoặc phân nhánh 2 đến 5; không có vân đồng tâm. Dưới kính hiển vi phân cực thấy hình chữ thập màu đen ở rốn hạt.
B. Lấy 1 g chế phẩm cho vào cốc thủy tinh, thêm 50 ml *nước*, trộn đều, đun sôi 1 min, để nguội. Gel lỏng hơi đục được tạo thành (hồ tinh bột).
C. Thêm 0,05 ml *dung dịch iodid (TT_1)* vào 1 ml gel lỏng thu được ở mục Định tính B, xuất hiện màu đỏ cam đến xanh dương đậm, mất màu khi đun nóng.

pH
Từ 4,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).
Lắc 5,0 g chế phẩm với 25,0 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* trong 60 s. Để yên 15 min.

Tạp chất
Kiểm tra dưới kính hiển vi, dùng hỗn hợp *glycerol - nước* (1 : 1) để làm tiêu bản. Hầu như không có (rất ít) các tạp chất khác. Không được có các hạt tinh bột của các loại cây khác.

Chất oxy hóa
Không được quá 20 phần triệu, tính theo H_2O_2 (Phụ lục 7.10).

Sulfur dioxyd
Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 7.9, phương pháp 2).

Sắt
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Lắc 1,5 g chế phẩm với 15 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*, lọc. Dùng dịch lọc để đo.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 15,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 130 °C, 90 min).

Tro sulfat
Không được quá 0,6 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6)
Tổng số vi sinh vật hiếu khí không được quá 10^3 CFU/g.
Tổng số nấm không được quá 10^2 CFU/g.
Không được có *Salmonella* và *Escherichia coli*.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Tá dược.

TINH BỘT SẮN
Amylum Manihoti

Tinh bột sắn là bột đã tinh chế được lấy từ thân rễ (quen gọi là củ) của cây sắn (*Manihot utilissima* Pohl.), họ thầu dầu (Euphorbiaceae).

Tính chất
Bột rất mịn, khi miết giữa hai ngón tay có tiếng cọt kẹt nhẹ. Thực tế không tan trong nước lạnh và trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Quan sát dưới kính hiển vi thấy: Phần lớn là hạt tinh bột đơn hình cầu, một số hình tròn, kích thước không đều, hạt nhỏ có kích thước 5 µm đến 10 µm, hạt lớn có kích thước 20 µm đến 35 µm. Rốn hạt ở tâm, dạng điểm, vạch hoặc phân 3 nhánh, vân đồng tâm không rõ. Một số hạt tinh bột kép đôi hoặc 3 không đều.
B. Lấy 1 g chế phẩm cho vào cốc thủy tinh, thêm 50 ml *nước*, đun sôi 1 min, để nguội. Gel lỏng hơi đục được tạo thành (hồ tinh bột).
C. Thêm 0,05 ml *dung dịch iodid* (TT_1) vào 1 ml gel lỏng thu được ở mục Định tính B, xuất hiện màu xanh đen, màu biến mất khi đun nóng, màu xanh đen trở lại khi để nguội.

Giới hạn acid
Lấy 10 g chế phẩm, thêm 100 ml *ethanol 70 % (TT)* đã trung hòa trước bằng 0,5 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)*, lắc trong 1 h, lọc. Lấy 50,0 ml dịch lọc, chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đến khi chuyển màu dung dịch.
Thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đã dùng không được quá 2,0 ml.

Tạp chất
Hầu như không được có màng tế bào và nguyên sinh chất.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 15,0 % (Phụ lục 9.6).
(1 g, 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat
Không được quá 0,6 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1 g chế phẩm.

Giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6)
Tổng số vi sinh vật hiếu khí không được quá 10^3 CFU/g.
Tổng số nấm không được quá 10^2 CFU/g.
Không được có *Escherichia coli*.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Tá dược.

TINH BỘT THỦY PHÂN
Amylum pregelificatum

Tinh bột thủy phân là tinh bột được xử lý bằng hóa học hoặc cơ học với sự có mặt của nước nhằm làm vỡ một phần hoặc hoàn toàn các hạt tinh bột, sau đó được làm khô. Tinh bột thủy phân không có thêm các chất phụ gia nhưng có thể được biến đổi để cải thiện tính chất chịu nén và tính chất chảy.

Tính chất
Bột màu trắng hoặc trắng ngà, trương nở trong nước lạnh.

Định tính
A. Soi kính hiển vi dùng hỗn hợp đồng thể tích *glycerin (TT)* và *nước*, thấy những đám hoặc mảnh mờ màu trắng hoặc trắng ngà, không đồng đều, có bề mặt gồ ghề. Dưới ánh sáng phân cực thấy các hạt tinh bột có dấu chữ thập đen dễ nhận thấy ở rốn hạt.
B. Phân tán (không đun nóng) 0,5 g chế phẩm trong 2 ml *nước*, thêm 0,05 ml *dung dịch iod 0,01 N (CĐ)*, xuất hiện màu từ tím đỏ đến xanh lam.

pH
Thêm từ từ 3,0 g chế phẩm vào 100,0 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, vừa thêm vừa khuấy đều đến khi thu được dung dịch đồng nhất. pH của dung dịch thu được từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Sắt
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Hòa tan cắn thu được ở mục Tro sulfat trong 20 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*. Lọc, dùng dịch lọc để thử.

Chất oxy hóa
Đạt yêu cầu phép thử Xác định các chất oxy hóa (Phụ lục 7.10). Dùng hỗn hợp đồng thể tích *nước* và *methanol (TT)* làm dung môi.

Sulfur dioxyd
Không được quá 80 phần triệu.
Lấy 20,0 g chế phẩm, lắc kỹ với 200,0 ml dung dịch natri sulfat khan 20 % và lọc. Lấy 100,0 ml dịch lọc trong, thêm 3 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)*, chuẩn độ bằng *dung dịch iod 0,01 N (CĐ)* tới khi xuất hiện màu xanh.
Thể tích *dung dịch iod 0,01 N (CĐ)* đã dùng không được quá 2,7 ml.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 15,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 130 °C, 90 min).

Tro sulfat
Không được quá 0,6 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Tạp chất lạ
Soi kính hiển vi dùng hỗn hợp đồng thể tích *glycerin (TT)* và *nước*, giữa các hạt tinh bột, chỉ được phép có rất ít (vết) tạp chất lạ.

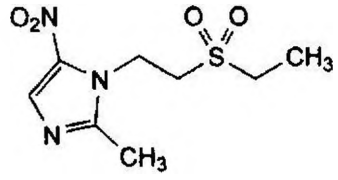
Giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6)
Tổng số vi sinh vật hiếu khí không được quá 10^3 CFU/g và tổng số nấm không được quá 10^2 CFU/g.
Chế phẩm không được có *Salmonella* và *Escherichia coli*.

Bảo quản
Bảo quản trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Tá dược.

Nhãn
Ghi rõ loại tinh bột được dùng làm nguyên liệu sản xuất Tinh bột thủy phân.

TINIDAZOL
Tinidazolum



$C_8H_{13}N_3O_4S$ P.t.l: 247,3

Tinidazol là 1-[2-(ethylsulfonyl)ethyl]-2-methyl-5-nitro-1*H*-imidazol, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_8H_{13}N_3O_4S$ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh gần như trắng hoặc vàng nhạt, thực tế không tan trong nước, tan trong aceton và trong methylen clorid, hơi tan trong methanol.

Định tính
Có thể chọn 1 trong 2 nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, C.
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 tinidazol chuẩn.
B. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm bằng *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với *methanol (TT)*. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 350 nm có hấp thụ cực đại ở 310 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng cực đại từ 340 đến 360.
C. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 125 °C đến 128 °C (Phụ lục 6.7).
D. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}. Hoạt hóa ở 110 °C trong 1 h và để nguội.
Dung môi khai triển: *Butanol - ethyl acetat* (25 : 75).
Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg tinidazol chuẩn trong *methanol (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 trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 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 phải có vị trí và kích thước tương tự với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
E. Lấy khoảng 10 mg chế phẩm, thêm khoảng 10 mg *bột kẽm (TT)*, 0,3 ml *acid hydrocloric (TT)* và 1 ml *nước*. Đun trong cách thủy 5 min rồi để nguội. Dung dịch cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *aceton (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_5 (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 trong điều kiện tránh ánh sáng.
Pha động: *Acetonitril - methanol - nước* (10 : 20 : 70).
Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 10,0 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của tinidazol và 5,0 mg tạp chất B chuẩn của tinidazol trong 10,0 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 50,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 3,0 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 320 nm.
Tốc độ dòng: 0,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của tinidazol.
Thời gian lưu tương đối so với tinidazol (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất A khoảng 0,6; tạp chất B 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 và pic của tạp chất B ít nhất là 2,0.

Giới hạn:
Tạp chất A, B: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).
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 (1) (0,10 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,4 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 2-methyl-5-nitro-1*H*-imidazol.
Tạp chất B: 1-[2-(ethylsulphonyl)ethyl]-2-methyl-4-nitro-1*H*-imidazol.

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 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; 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 0,150 g chế phẩm trong 25 ml *acid acetic khan (TT)*. Định lượng bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 24,73 mg $C_8H_{13}N_3O_4S$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng nguyên sinh động vật, kháng sinh.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN TINIDAZOL
Tabellae Tinidazoli

Là viên nén bao phim chứa tinidazol.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu của viên bao trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng tinidazol, $C_8H_{13}N_3O_4S$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lấy một lượng bột viên tương đương 0,1 g tinidazol cho vào ống nghiệm, đốt nóng nhẹ tạo khí sulfur dioxid có mùi hắc và làm đen giấy lọc tẩm *dung dịch thủy ngân nitrat (TT)*.
B. Hòa tan một lượng bột viên tương đương 0,1 g tinidazol trong 5 ml *dung dịch acid sulfuric 5 % (TT)*, lắc kỹ, lọc. Thêm vào dịch lọc 2 ml *dung dịch bão hòa acid picric (TT)*, xuất hiện tủa màu vàng.
C. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch trong phần Định lượng phải có hai cực đại ở bước sóng 317 nm và 229 nm, một cực tiểu ở bước sóng 263 nm.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành: Lấy một phần môi trường sau khi hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 2 ml dịch lọc cho vào bình định mức 100 ml, thêm *nước* đến định mức, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử ở bước sóng 317 nm. Tính hàm lượng tinidazol, $C_8H_{13}N_3O_4S$ đã hòa tan trong mỗi viên theo A (1%, 1 cm). Lấy 365 là giá trị A (1%, 1 cm) ở bước sóng 317 nm.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng tinidazol, $C_8H_{13}N_3O_4S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng
Cân 20 viên, loại bỏ lớp bao (nếu cần) và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg tinidazol vào bình định mức 200 ml, thêm *nước* vào và hòa tan bằng cách làm ấm, lắc liên tục 10 min, để nguội về nhiệt độ phòng, thêm *nước* đến định mức, lắc đều, lọc bằng giấy lọc khô, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 5 ml dịch lọc cho vào bình định mức 100 ml, thêm *nước* đến định mức, lắc đều. Pha dung dịch tinidazol chuẩn có nồng độ 0,0012 % trong *nước*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 317 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng mẫu trắng là *nước*.
Tính hàm lượng tinidazol, $C_8H_{13}N_3O_4S$, dựa theo độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_8H_{13}N_3O_4S$ của tinidazol chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng nguyên sinh động vật, kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
500 mg.

TITAN DIOXYD
Titanii dioxidum

TiO_2 P.t.l : 79,9

Titan dioxyd phải chứa từ 98,0 % đến 100,5 % TiO_2.

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, không tan trong acid vô cơ loãng nhưng tan chậm trong acid sulfuric đặc nóng.

Định tính
Dung dịch S_1: Lắc 20,0 g chế phẩm với 30 ml *acid hydrocloric đậm đặc (TT)* trong 1 min. Thêm 100 ml *nước cất (TT)*, đun sôi. Lọc nóng cho đến khi thu được dung dịch trong. Rửa giấy lọc bằng 60 ml *nước cất (TT)* và pha loãng dịch lọc thu được đến 200 ml bằng *nước cất (TT)*.
Dung dịch S_2: Trộn 0,500 g chế phẩm với 5 g *natri sulfat khan (TT)* trong bình nón cổ dài chịu nhiệt 300 ml. Thêm 10 ml *nước*, trộn đều. Thêm 10 ml *acid sulfuric (TT)*, đun sôi mạnh cho đến khi thu được dung dịch trong. Làm lạnh, thêm từ từ hỗn hợp chứa 30 ml *nước* và 10 ml *acid sulfuric (TT)* đã làm lạnh, tiếp tục làm lạnh và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*.
A. Đun nóng mạnh, chế phẩm có màu vàng nhạt và mất màu khi làm lạnh.
B. Thêm 0,1 ml *dung dịch hydrogen peroxyd 30 % (TT)* vào 5 ml dung dịch S_2. Dung dịch xuất hiện màu đỏ cam.
C. Thêm 0,5 g *kẽm hạt (TT)* vào 5 ml dung dịch S_2. Sau 45 min, hỗn hợp có màu xanh tím.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S_2 không được đục hơn độ đục hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm
Thêm 50 ml *nước cất không có carbon dioxyd (TT)* vào 5,0 g chế phẩm, lắc trong 5 min. Ly tâm hay lọc cho đến khi thu được dung dịch trong. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*. Lượng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)* dùng để chuyển màu chỉ thị không được quá 1,0 ml.

Các chất tan trong nước
Không được quá 0,5 %.
Lấy 10,0 g chế phẩm, thêm dung dịch chứa 0,5 g *amoni sulfat (TT)* trong 150 ml *nước*, đun sôi trong 5 min. Để nguội, pha loãng thành 200 ml với *nước* và lọc cho đến khi thu được dung dịch trong. Lấy 100 ml dịch lọc, bốc hơi đến cạn và nung cắn ở 600 °C đến khối lượng không đổi. Khối lượng cắn thu được không được quá 25 mg.

Antimony
Không được quá 0,01 %.
Lấy 10 ml dung dịch S_2, thêm 10 ml *acid hydrocloric (TT)* và 10 ml *nước*. Làm lạnh đến 20 °C (nếu cần), thêm 0,15 ml *dung dịch natri nitrit 10 % (TT)*. Sau 5 min, thêm 5 ml *dung dịch hydroxylamin hydroclorid 1 %* và 10 ml *dung dịch rhodamin B 0,01 %* vừa mới pha. Trộn đều mỗi khi thêm vào. Lắc mạnh với 10,0 ml *toluen (TT)* trong 1 min. Để yên tách lớp hoặc ly tâm 2 min nếu cần. Màu hồng xuất hiện trong lớp toluen không được đậm màu hơn màu hồng trong lớp toluen của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị trong cùng điều kiện, dùng hỗn hợp 5 ml dung dịch antimony chuẩn 1 phần triệu Sb, 10 ml *acid hydrocloric (TT)* và 15 ml dung dịch chứa 0,5 g *natri sulfat khan (TT)* và 2 ml *acid sulfuric (TT)* thay thế hỗn hợp 10 ml dung dịch S_2, 10 ml *acid hydrocloric (TT)* và 10 ml *nước*.

Arsen
Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).
Cân 0,5 g chế phẩm cho vào bình cầu đáy tròn có gắn nhiệt kế, cổ bình gắn với phễu có khóa và nối với ống dẫn khí vào một bình khác chứa 30 ml *nước*. Thêm 50 ml *nước*, 0,5 g *hydrazin sulfat (TT)*, 0,5 g *kali bromid (TT)* và 20 g *natri clorid (TT)*. Cho qua phễu từng giọt 25 ml *acid sulfuric (TT)*, đun nóng và giữ ở nhiệt độ 110 °C đến 115 °C trong 20 min. Hơi tạo ra được thu vào bình cầu chứa 30 ml *nước*. Pha loãng thành 50 ml với *nước*. Lấy 20 ml dung dịch này tiến hành thử theo phương pháp A.

Bari
Lấy 10 ml dung dịch S_1, thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)*. Sau 30 min, dung dịch không được đục hơn hỗn hợp chứa 10 ml dung dịch S_1 và 1 ml *nước cất*.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Pha loãng 10 ml dung dịch S_1 thành 20 ml bằng nước. Lấy 12 ml dung dịch thu được, tiến hành theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Sắt
Không được quá 0,02 %.
Lấy 8 ml dung dịch S_2, thêm 4 ml *nước*. Trộn đều và thêm 0,05 ml *nước brom (TT)*. Để yên 5 min, loại brom dư bằng luồng khí. Thêm 3 ml *dung dịch kali thiocyanat 9,7 %*, dung dịch không được có màu đậm hơn màu dung dịch đối chiếu được chuẩn bị trong cùng điều kiện, sử dụng 4 ml *dung dịch sắt mẫu 2 phần triệu Fe (TT)* và 8 ml *dung dịch acid sulfuric 20 % (TT)*.

Định lượng
Thêm 300 ml *dung dịch thủy ngân nitrat 2 %* và 2 ml *acid nitric (TT)* vào 300 g *kẽm hạt (TT)*, lắc mạnh trong 10 min và rửa với *nước cất*. Nhồi hỗn hống kẽm vào cột thủy tinh dài khoảng 400 mm, đường kính 20 mm có khóa và đĩa lọc. Cho 100 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* qua cột, sau đó là 100 ml *nước cất*, lưu ý đảm bảo chất lỏng luôn

ngập mặt hỗn hống. Cho hỗn hợp gồm 100 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* và 100 ml *nước cất* sau đó là 100 ml *nước cất* lần lượt qua cột với tốc độ 3 ml/min. Dịch rửa giải thu vào bình nón 500 ml có chứa 50,0 ml *dung dịch phèn sắt amoni sulfat 15 %* trong hỗn hợp *acid sulfuric - nước* (1 : 3). Thêm 0,1 ml *dung dịch feroin sulfat (TT)*, chuẩn độ ngay lập tức bằng *dung dịch amoni ceri nitrat 0,1 M (CĐ)* đến khi dung dịch xuất hiện màu xanh lá (n_1 ml). Cho lần lượt hỗn hợp chứa 50 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* và 50 ml *nước cất*, 20,0 ml dung dịch S_2, hỗn hợp chứa 50 ml *acid sulfuric loãng (TT)* và 50 ml *nước cất*, sau cùng là 100 ml *nước cất* với tốc độ 3 ml/min. Dịch rửa giải thu vào bình nón 500 ml có chứa 50 ml *dung dịch phèn sắt amoni sulfat* 15 % trong hỗn hợp *acid sulfuric - nước* (1 : 3). Rửa phần cuối cột với *nước cất*. Thêm 0,1 ml *dung dịch feroin sulfat (TT)*, chuẩn độ ngay lập tức bằng *dung dịch amoni ceri nitrat 0,1 M (CĐ)* đến khi dung dịch xuất hiện màu xanh lá (n_2 ml).

Hàm lượng phần trăm TiO_2 được tính bằng công thức:

$$3{,}99\ (n_2 - n_1)/m$$

Trong đó, m là khối lượng (g) chế phẩm dùng để pha dung dịch S_2.

Bảo quản

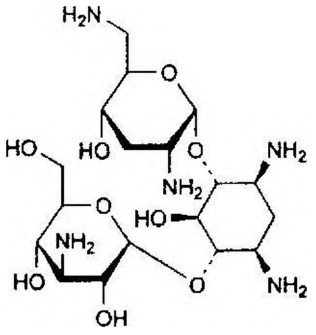
Bao bì kín.

Loại thuốc

Chất bảo vệ, tá dược.

TOBRAMYCIN

Tobramycinum



$C_{18}H_{37}N_5O_9$ P.t.l: 467,5

Tobramycin là 4-*O*-(3-amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl)-2-deoxy-6-*O*-(2,6-diamino-2,3-6-trideoxy-α-D-*ribo*-hexopyranosyl)-L-streptamin, được điều chế từ *Streptomyces tenebrarius* hoặc bằng các phương pháp khác, phải chứa không ít hơn 900 µg $C_{18}H_{37}N_5O_9$ trong 1 mg, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi triển khai: Methanol - amoniac - cloroform (60 : 30 : 25).

Dung dịch thử: Hòa tan 30 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 30 mg tobramycin chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 3 µl mỗi dung dịch lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để dung môi bay hơi và sấy bản mỏng ở 105 °C trong 15 min. Ngay lập tức phun dung dịch *ninhydrin (TT)* 1 % trong hỗn hợp dung môi *1-butanol - pyridin* (100 : 1). Vết tobramycin có màu hồng. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí so với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Dung dịch đối chiếu (2) chỉ cho một vết duy nhất có vị trí tương ứng với vết chính trên trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

B. 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 tobramycin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

Từ 9,0 đến 11,0 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.3).

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi triển khai: Dung dịch natri clorid 29,2 % - ethanol 96 % - nước (50 : 30 : 20).

Dung dịch hypoclorit loãng: Pha loãng 20 ml *dung dịch natri hypoclorit (TT)* thành 100 ml bằng *nước*.

Thuốc thử tinh bột - kali iodid: Hòa tan 1,1 g *kali iodid (TT)* trong 60 ml *nước*, đun sôi trong 15 min, thêm từ từ hỗn dịch của 1,5 g *tinh bột (TT)* trong 10 ml *nước*. Thêm 25 ml *nước* và đun sôi trong 10 min. Để nguội và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*.

Dung dịch thử: Chuyển 50 mg chế phẩm vào bình định mức 10 ml, thêm 7 ml *nước* để hòa tan và điều chỉnh đến pH 5,5 ± 0,4 bằng *dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT)*. Thêm *nước* đến vạch, trộn đều.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng dung dịch thử bằng *nước* để thu được dung dịch có nồng độ 0,05 mg/ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 1 µl các dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để dung môi bay hơi dưới luồng không khí nóng và sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min. Phun lên bản mỏng đang nóng *dung dịch hypoclorit loãng*. Làm khô bản mỏng bằng luồng không khí lạnh đến khi phần bản mỏng đã phun ở dưới

vạch chấm chỉ cho màu xanh lam nhạt khi nhỏ một giọt *thuốc thử tinh bột - kali iodid*.
Tiếp tục phun bản mỏng *bằng thuốc thử tinh bột - kali iodid*, các vết có màu đỏ tía hơi xanh xuất hiện ngay. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử không được có màu đậm hơn màu của vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Nước
Không được quá 8,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,3 g chế phẩm.

Tro sulfat
Không được quá 0,3 % (Phụ lục 9.9; phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 2,00 EU/mg (Phụ lục 13.2).
Nếu chế phẩm dùng để sản xuất thuốc tiêm mà trong quy trình không có giai đoạn tiến hành loại bỏ nội độc tố 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: Hòa tan 2,0 g *tris(hydroxymethyl)aminoethan (TT)* trong 800 ml *nước*. Thêm 20 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT)* vào dung dịch thu được và pha loãng thành 2000 ml bằng *acetonitril (TT)*. Để nguội, lọc qua màng lọc 0,2 µm. Điều chỉnh nếu cần.
Thuốc thử 2,4-dinitroflourobenzen: Pha dung dịch *2,4-dinitroflourobenzen (TT)* có nồng độ 10 mg/ml trong *ethanol 96 % (TT)*. Dung dịch được dùng trong vòng 5 ngày sau khi pha, bảo quản trong tủ lạnh.
Thuốc thử tris(hydroxymethyl)aminomethan: Pha dung dịch chuẩn gốc chứa *tris(hydroxymethyl)aminomethan (TT)* nồng độ 15 mg/ml trong *nước*. Dung dịch này dùng được trong vòng 1 tháng, bảo quản trong tủ lạnh. Lấy 40 ml dung dịch chuẩn gốc vào bình định mức 200 ml, thêm *dimethyl sulfoxid (TT)* và trộn đều, thêm *dimethyl sulfoxid (TT)* đến vạnh. Thuốc thử này được dùng trong vòng 4 h. (Nếu nhúng chìm trong nước đá ở nhiệt độ dưới 10 °C thì có thể dùng thuốc thử này trong vòng 8 h).
Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 55 mg chế phẩm vào bình định mức 50 ml, thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* và thêm *nước* để hòa tan chế phẩm, sau đó thêm *nước* đến vạch. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng *nước*.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 55 mg tobramycin chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT)* và thêm *nước* để hòa tan chế phẩm, sau đó thêm *nước* đến vạch. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng *nước*.
Tạo dẫn xuất: [Chú ý: Làm nóng các dung dịch ở cùng nhiệt độ, cùng thời gian. Các bình được đặt vào và lấy ra khỏi bể cách thủy (được duy trì nhiệt độ ở 60 °C) đồng thời]. Lần lượt thêm vào 3 bình định mức khác nhau 4,0 ml dung dịch chuẩn; 4,0 ml dung dịch thử và 4,0 ml *nước*. Thêm vào mỗi bình 10 ml *thuốc thử 2,4-dinitroflourobenzen* và 10 ml *thuốc thử tris(hydroxymethyl)aminomethan*, lắc đều và đậy nắp bình. Để các bình vào bể cách thủy được duy trì ở 60 °C ± 2 °C trong 50 min ± 5 min. Lấy bình ra, để yên 10 min. Thêm *acetonitril (TT)* đến gần vạch (cách vạch khoảng 2 ml), để nguội về nhiệt độ phòng và thêm *acetonitril (TT)* đến vạch, lắc đều. Các dung dịch thu được sau khi tạo dẫn xuất lần lượt là các dung dịch dẫn xuất chuẩn, dung dịch dẫn xuất thử và dung dịch mẫu trắng.
Dung dịch phân giải: Chuẩn bị dung dịch mới pha *p-naphtholbenzen (TT)* có nồng độ 0,24 mg/ml trong *acetonitril (TT)*. Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng dung dịch dẫn xuất chuẩn.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 365 nm.
Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng để xác định pic dung môi và pic thuốc thử.
Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của pic p-naphatholbenzein so với pic tobramycin khoảng 0,6. Độ phân giải giữa pic p-naphatholbenzein và pic tobramycin ít nhất là 4,0.
Tiến hành sắc ký với dung dịch dẫn xuất chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký với dung dịch dẫn xuất thử và dung dịch dẫn xuất chuẩn.
Tính hàm lượng tobramycin $C_{18}H_{37}N_5O_9$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic đáp ứng thu được từ dung dịch dẫn xuất chuẩn, dung dịch dẫn xuất thử và hàm lượng $C_{18}H_{37}N_5O_9$ của tobramycin chuẩn.

Bảo quản
Nếu chế phẩm vô khuẩn, phải bảo quản trong bao bì kín, vô khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt.

THUỐC NHỎ MẮT TOBRAMYCIN
Collyrium Tobramycin

Thuốc nhỏ mắt tobramycin là dung dịch vô khuẩn của tobramycin trong nước, có thể có thêm các tá dược thích hợp như chất đệm, chất bảo quản, chất phân tán hay chất điều chỉnh độ đẳng trương.
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 tobramycin, $C_{18}H_{37}N_5O_9$, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi triển khai: Methanol - amoniac đậm đặc - methylen clorid (50 : 33 : 17).
Dung dịch thử: Pha loãng (nếu cần) một thể tích chế phẩm trong *nước* để thu được dung dịch có nồng độ tobramycin khoảng 3 mg/ml.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch tobramycin chuẩn trong *nước* có nồng độ 3 mg/ml.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3,0 mg *neomycin sulfat chuẩn* và 3,0 mg *kanamycin monosulfat chuẩn* trong 1 ml dung dịch đối chiếu (1).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 5 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được được khoảng 15 cm. Làm khô bản mỏng bằng luồng khí nóng. Phun lên bản mỏng hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch 1,3-dihydroxynaphtalen 0,2 % trong ethanol 96 %* và *dung dịch acid sulfuric 46,0 %*. Sấy bản mỏng ở 105 °C trong 5 đến 10 min. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước so với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho 3 vết chính tách nhau rõ ràng.
B. Lấy 2 ml chế phẩm, thêm 5 ml *dung dịch ninhydrin 0,1 % trong ethanol 96 %,* và đun trong cách thủy 3 min. Màu xanh tím xuất hiện.

pH
Từ 7,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng
Định lượng theo phương pháp Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật (Phụ lục 13.9). 1000 IU tương đương với 1 mg tobramycin, $C_{18}H_{37}N_5O_9$.

Bảo quản
Bảo quản trong lọ kín, ở nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
Dung dịch 0,3 %.

THUỐC TIÊM TOBRAMYCIN
Injectio Tobramycini

Là dung dịch vô khuẩn của tobramycin trong nước để pha thuốc tiêm có thêm acid sulfuric.

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

Hàm lượng tobramycin, $C_{18}H_{37}N_5O_9$, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Dung dịch trong, không màu.

Định tính
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Methanol - amoniac đậm đặc - cloroform (60 : 40 : 20).
Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích thích hợp thuốc tiêm với *nước* để thu được dung dịch có nồng độ tobramycin 4 mg/ml.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg tobramycin chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 4,0 mg kanamycin sulfat chuẩn và 4,0 mg neomycin sulfat chuẩn trong 1 ml dung dịch đối chiếu (1).
Cách tiến hành: Chấm riêng rẽ 5 µl mỗi dung dịch lên bản mỏng. Triển khai trong bình bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra và làm khô bằng luồng khí ấm. Phun lên bản mỏng hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch 1,3-dihydroxynaphtalen 0,2 % trong ethanol 96 %* và *dung dịch acid sulfuric 46,0 %*. Sấy ở 105 °C trong 5 - 10 min. Vết chính thu được từ 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 (1). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho 3 vết tách ra rõ ràng.
B. Lấy một thể tích chế phẩm tương đương với khoảng 6 mg tobramycin, thêm 2 ml *nước*. Thêm tiếp 5 ml *dung dịch ninhydrin 0,1 % trong ethanol 96 %* và đun trong cách thủy 3 min. Màu xanh tím xuất hiện.
C. Chế phẩm cho các phép thử định tính của sulfat (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 3,5 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan
A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel H.
Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - butan-2-on - ethanol 96 % (1 : 1 : 1).
Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích thích hợp thuốc tiêm với *dung dịch amoniac 0,01 M* để thu được dung dịch chứa 40 mg tobramycin trong 4 ml. Lắc 4 ml dung dịch này với 10 ml *ether (TT)*, sử dụng lớp nước.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 50 ml với *dung dịch amoniac 0,01 M.*
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 4 µl mỗi dung dịch lên bản mỏng. Triển khai trong bình bão hòa dung môi đến

khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Sấy ở 110 °C trong 10 min. Phun ngay bản mỏng khi còn nóng với dung dịch được pha ngay trước khi dùng, bằng cách pha loãng *dung dịch natri hypoclorid* (3 % clor) với *nước* để thu được dung dịch chứa 0,5 % clor. Làm khô bản mỏng bằng luồng không khí lạnh cho đến khi phần bản mỏng được phun thuốc thử dưới vạch xuất phát chỉ cho màu xanh rất nhạt với 1 giọt *dung dịch hồ tinh bột có kali iodid (TT)* (tránh để lâu ngoài không khí lạnh). Phun bản mỏng với *dung dịch hồ tinh bột có kali iodid (TT)*. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2 %).

Nội độc tố vi khuẩn

Pha loãng chế phẩm với nước BET (nếu cần) để thu được dung dịch có nồng độ tobramycin 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 20 EU/ml. Tiến hành thử nghiệm sử dụng độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Định lượng theo phương pháp Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật (Phụ lục 13.9). 1000 IU tương đương với 1 mg tobramycin, $C_{18}H_{37}N_5O_9$.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

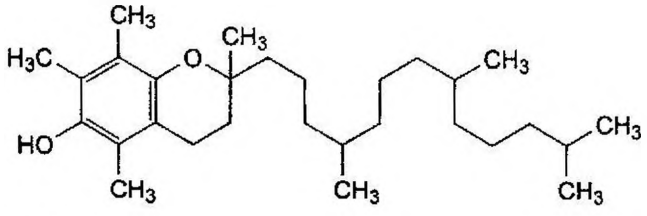
Kháng sinh.

Nồng độ thường dùng

20 mg/ml; 80 mg/ml.

all-*rac*-ALPHA TOCOPHEROL

Alpha tocopherolum



$C_{29}H_{50}O_2$ P.t.l: 430,7

all-*rac*-Alpha tocopherol là all-*rac*-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-ol, phải chứa từ 96,0 % đến 101,5 % $C_{29}H_{50}O_2$.

Tính chất

Chất lỏng sánh như dầu, không màu hoặc màu nâu hơi vàng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton, ethanol khan, dicloromethan và trong các dầu béo.

Định tính

Có thể chọn một trong 2 nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

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 α-tocopherol chuẩn.

B. Góc quay cực: Từ -0,01° đến +0,01° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *ethanol khan (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254}.

Dung môi khai triển: *Cyclohexan - ether* (80 : 20).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *2 ml cyclohexan (TT)*.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg α-tocopherol chuẩn trong 2 ml *cyclohexan (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 luồng không khí và quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí và kích thước tương tự vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2). Dùng phương pháp chuẩn hóa diện tích pic.

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 1,0 g *squalan (TT)* trong *cyclohexan (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 10,0 ml dung dịch chuẩn nội.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 10,0 ml *cyclohexan (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,100 g α-tocopherol chuẩn trong 10,0 ml dung dịch chuẩn nội.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg chế phẩm và 10 mg *α-tocopheryl acetat (TT)* trong *cyclohexan (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg chuẩn all-*rac*-α-tocopherol để định tính pic (chứa các tạp chất A, B và D) trong *cyclohexan (TT)* và pha loãng thành 1 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 100,0 ml bằng *cyclohexan (TT)*, sau đó lại pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *cyclohexan (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột mao quản, dài 30 m, đường kính 0,25 mm, pha tĩnh là *poly(dimethyl)siloxan (TT)* (bề dày lớp phim 0,25 µm).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí*.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ cột là 280 °C, buồng tiêm và detector là 290 °C.

Tốc độ dòng 1 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 100.

Thể tích tiêm: 1 µl.

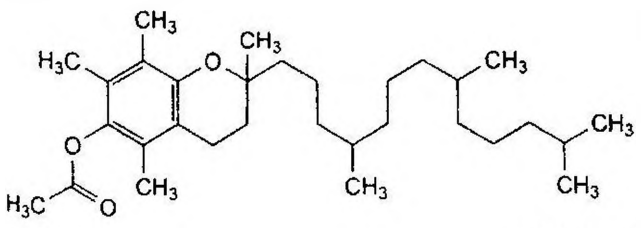
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và các dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic all-*rac*-α-tocopherol.
Định tính các tạp chất: Dùng sắc ký đồ của chuẩn all-*rac*-α-tocopherol để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định các pic do các tạp chất A, B, C và D. Thời gian lưu tương đối so với all-*rac*-α-tocopherol (thời gian lưu khoảng 13 min): Squalan khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất C khoảng 1,05 và tạp chất D cũng khoảng 1,05.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic all-*rac*-α-tocopherol và pic α-tocopheryl acetat ít nhất là 3,5.
Giới hạn:
Tạp chất A: Tối đa 0,5 %.
Tạp chất B: Tối đa 1,5 %.
Tổng tạp chất C và D: Tối đa 1,0 %.
Bất kỳ tạp chất nào khác: Mỗi tạp chất tối đa 0,25 %.
Tổng tất cả các tạp chất: Tối đa 2,5 %.
Giới hạn loại bỏ: Diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,1 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: all-*rac-trans*-2,3,4,6,7-pentamethyl-2-(4,8, 12-trimethyltridecyl) -2,3-dihydrobenzofuran-5-ol.
Tạp chất B: all-*rac-cis*-2,3,4,6,7-pentamethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-ol.
Tạp chất C: 4-methoxy-2,3,6-trimethyl-5-[(all-*RS*,*E*)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-enyl]phenol.
Tạp chất D: (all-*RS*,all-*E*)-2,6,10,14,19,23,27,31-octa-methyldotriaconta-12,14,18-trien.

Định lượng
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng phần trăm $C_{29}H_{50}O_2$ dựa vào hàm lượng công bố trên nhãn của α-tocopherol chuẩn.

Bảo quản
Trong khí trơ, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Vitamin.

all-*rac*-ALPHA TOCOPHERYL ACETAT
Alpha tocopheryli acetas



$C_{31}H_{52}O_3$ P.t.l: 472,7

all-*rac*-Alpha tocopheryl acetat là 2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-yl acetat, phải chứa từ 96,5 % đến 101,0 % $C_{31}H_{52}O_3$.

Tính chất
Chất lỏng sánh như dầu, trong, không màu hoặc màu vàng hơi ánh lục. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong aceton, trong ethanol khan và trong các dầu béo.

Định tính
Có thể chọn một trong 2 nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, B.
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 α-tocopheryl acetat chuẩn.
B. Góc quay cực: Từ -0,01° đến +0,01° (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *ethanol khan (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* F_{254}.
Dung môi khai triển: *Cyclohexan - ether* (80 : 20).
Dung dịch thử: Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 2 ml *cyclohexan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan khoảng 10 mg α-tocopheryl acetat chuẩn trong 2 ml *cyclohexan (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được 2/3 chiều dài của bản mỏng. Lấy bản mỏng ra và làm khô trong luồng không khí. Kiểm tra bản mỏng dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí và kích thước tương tự vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2). Dùng phương pháp chuẩn hóa diện tích pic.
Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 1,0 g *squalan (TT)* trong *cyclohexan (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 10,0 ml dung dịch chuẩn nội.
Dung dịch thử (2): Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 10,0 ml *cyclohexan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,100 g α-tocopheryl acetat chuẩn trong 10,0 ml dung dịch chuẩn nội.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg chế phẩm và 10 mg *α-tocopherol (TT)* trong *cyclohexan (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *cyclohexan (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg chuẩn all-*rac*-α-tocopheryl acetat để định tính pic (chứa các tạp chất A, B, E) trong *cyclohexan (TT)* và pha loãng thành 1 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 100,0 ml bằng *cyclohexan (TT)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *cyclohexan (TT)*.

Điều kiện sắc ký:
Cột mao quản, dài 30 m, đường kính 0,25 mm, chất mang *poly(dimethyl)siloxan (TT)* (bề dày phim 0,25 µm).
Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký*.
Detector: Ion hóa ngọn lửa.
Nhiệt độ: Cột 280 °C; buồng tiêm và detector 290 °C.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Tỷ lệ chia dòng: 1 : 100.
Thể tích tiêm: 1 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và các dung dịch đối chiếu (1), (2), (3) và (4).
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của all-*rac*-α-tocopheryl acetat.
Định tính các tạp chất: Dùng sắc ký đồ của chuẩn all-*rac*-α-tocopheryl acetat để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định các pic của các tạp chất A, B, D, và E.
Thời gian lưu tương đối so với all-*rac*-α-tocopheryl acetat (thời gian lưu khoảng 15 min): Squalan khoảng 0,4; tạp chất A khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,05 và tạp chất E khoảng 1,05.
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 C và pic của all-*rac*-α-tocopheryl acetat ít nhất là 3,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), diện tích của pic tương ứng với tạp chất C không được lớn hơn 0,2 % so với diện tích của pic tương ứng với all-*rac*-α-tocopheryl acetat.
Giới hạn:
Các tạp chất A và C: Tối đa mỗi tạp chất không quá 0,5 %.
Tạp chất B: Tối đa 1,5 %.
Tổng tạp chất D và E: Tối đa 1,0 %.
Bất kỳ tạp chất nào khác, mỗi tạp chất tối đa 0,25 %.
Tổng tất cả các tạp chất: Tối đa 2,5 %.
Giới hạn loại bỏ: Diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,1 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: all-*rac-trans*-2,3,4,6,7-pentamethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl acetat.
Tạp chất B: all-*rac*-cis-2,3,4,6,7-pentamethyl-2-(4,8, 12-trimethyl tridecyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl acetat.
Tạp chất C: all-*rac*-α-tocopherol.
Tạp chất D: 4-methoxy-2,3,6-trimethyl-5-[(all-*RS,E*)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-enyl]phenyl acetat.
Tạp chất E: (all-*RS*,all-*E*)-2,6,10,14,19,23,27,31-octamethyl dotriaconta-12,14,18-trien.

Định lượng
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).
Tính hàm lượng phần trăm $C_{31}H_{52}O_3$ dựa vào hàm lượng công bố trên nhãn của all-*rac*-α-tocopheryl acetat chuẩn.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Vitamin.

NANG MỀM VITAMIN E
Molles capsulae Vitamini E

Là nang mềm chứa một trong các dạng vitamin E: d- hoặc dl-alpha tocopherol ($C_{29}H_{50}O_2$); d- hoặc dl-alpha tocopheryl acetat ($C_{31}H_{52}O_3$).
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 vitamin E, từ 95,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Dung dịch thử cho alpha tocopheryl acetat (Dùng dụng cụ thủy tinh tránh ánh sáng): Cân chính xác một lượng thuốc trong nang tương ứng với khoảng 220 mg d- hoặc dl-alpha tocopheryl acetat vào bình nón có nút mài 150 ml, cho vào 25 ml *ethanol (TT)* để hòa tan. Thêm 20 ml hỗn hợp gồm *acid sulfuric (TT)* và *ethanol (TT)* (1 : 7) và đun hồi lưu trong 3 h trong điều kiện tránh ánh sáng. Làm nguội, chuyển vào bình định mức 200 ml rồi pha loãng bằng hỗn hợp gồm *acid sulfuric (TT)* và *ethanol (TT)* (1 : 72) vừa đủ đến vạch và trộn đều.
A. Chuẩn bị dung dịch chứa một lượng thuốc trong nang tương ứng với khoảng 10 mg alpha tocopherol trong 10 ml *ethanol (TT)* hoặc dùng 10 ml dung dịch thử cho alpha tocopheryl acetat, vừa lắc vừa thêm 2 ml *acid nitric (TT)*, đun nóng khoảng 75 °C trong 15 min sẽ xuất hiện màu đỏ sáng hoặc màu cam.
B. Chuẩn bị dung dịch chứa một lượng thuốc trong nang tương ứng với khoảng 100 mg alpha tocopherol trong 50 ml *ether (TT)*. Đối với alpha tocopheryl acetat, lấy 100 ml dung dịch thử cho alpha tocopheryl acetat vào bình gạn và thêm 200 ml nước, chiết lần đầu với 75 ml, rồi với 25 ml *ether (TT)*, gộp dịch chiết ether vào một bình gạn khác. Thêm vào dịch chiết ether hoặc dung dịch ether ở trên 20 ml dung dịch *kali fericyanid* 10 % trong *dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (TT)* và lắc 3 min. Rửa lớp ether 4 lần, mỗi lần với 50 ml nước, bỏ nước rửa và làm khan dịch ether bằng *natri sulfat khan (TT)*. Bốc hơi dịch ether trên cách thủy ở áp suất giảm hoặc trong bầu khí nitơ cho đến khi còn khoảng 7 đến 8 ml rồi ngừng cung cấp nhiệt và để ether bốc hơi trong không khí đến khi thu được cắn. Lập tức hòa tan cắn trong 5,0 ml *isooctan (TT)* và tiến hành xác định góc quay cực (Phụ lục 6.4). Tính góc quay cực riêng với C là nồng độ (%) tocopherol trong dung dịch đem thử được xác định từ phần Định lượng. Dạng đồng phân d- có góc quay cực riêng không nhỏ hơn +24°, dạng dl- có góc quay cực riêng bằng 0.
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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

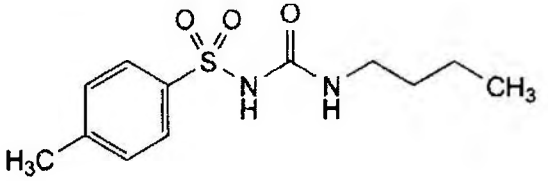
Pha động: Methanol - nước (49 : 1).
Dung dịch thử: Cân và xác định chính xác khối lượng của 20 nang. Dùng một dao nhọn hay dụng cụ khác mở các nang ra sao cho không bị thất thoát các mảnh vỏ nang. Chuyển toàn bộ lượng thuốc trong nang vào cốc có mỏ 100 ml. Rửa vỏ nang bằng *ether ethylic (TT)* hoặc *n-hexan (TT)*, làm khô vỏ nang dưới dòng khí nóng cho tới khi không còn ngửi thấy mùi dung môi, để nguội trong bình hút ẩm. Cân và xác định chính xác khối lượng của 20 vỏ nang, tính khối lượng trung bình thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng thuốc trong nang tương đương khoảng 50 mg vitamin E vào bình định mức 50 ml, thêm *ethanol (TT)* vừa đủ, lắc đều.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg vitamin E chuẩn [alpha tocopherol ($C_{29}H_{50}O_2$) hoặc alpha tocopheryl acetat ($C_{31}H_{52}O_3$)] vào bình định mức 50 ml, thêm *ethanol (TT)* vừa đủ, lắc đều.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 50 mg alpha tocopherol chuẩn và 50 mg alpha tocopheryl acetat chuẩn trong 50 ml *ethanol (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm đến 30 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 hoặc 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 284 nm đối với alpha tocopherol acetat và 292 nm đối với alpha tocopheryl.
Tốc độ dòng: 1 đến 2 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành
Tính phù hợp của hệ thống sắc ký:
Tiêm dung dịch phân giải: Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa 2 pic alpha tocopherol và alpha tocopheryl acetat không nhỏ hơn 2,6.
Tiêm dung dịch chuẩn: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic giữa các lần tiêm nhắc lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 0,8 %.
Tiêm dung dịch thử. Tính hàm lượng vitamin E theo diện tích pic chính của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng vitamin E trong dung dịch chuẩn.
Hoạt lực của vitamin E được tính theo đơn vị USP.
1 mg dl-alpha tocopherol = 1,1 đơn vị USP vitamin E.
1 mg dl-alpha tocopheryl acetat = 1 đơn vị USP vitamin E.
1 mg d-alpha tocopherol = 1,49 đơn vị USP vitamin E.
1 mg d-alpha tocopheryl acetat = 1,36 đơn vị USP vitamin E.

Bảo quản
Đựng trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Vitamin.

Hàm lượng thường dùng
100 IU, 400 IU.

TOLBUTAMID
Tolbutamidum



$C_{12}H_{18}N_2O_3S$ P.t.l: 270,3

Tolbutamid là 1-butyl-3-[(4-methylphenyl) sulfonyl] ure, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong aceton và ethanol 96 %, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

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 tolbutamid chuẩn.
B. Điểm chảy từ 126 °C đến 130 °C (Phụ lục 6.7).
C. Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 245 nm đến 300 nm, có 3 cực đại hấp thụ ở 258 nm, 263 nm, 275 nm và một vai tại 268 nm.
Pha loãng 10,0 ml dung dịch trên thành 250,0 ml bằng *methanol (TT)*. Đo phổ hấp thụ trong khoảng bước sóng 220 nm đến 235 nm, dung dịch có một cực đại hấp thụ tại 228 nm, giá trị A (1 %, 1 cm) tại 228 nm từ 480 đến 520.
D. Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 8 ml *dung dịch acid sulfuric 50 % (TT)* và đun nóng dưới sinh hàn hồi lưu 30 min. Để nguội, thu được các tinh thể sau khi kết tinh lại từ nước nóng và sấy ở 105 °C, có điểm chảy (Phụ lục 6.7) từ 135 °C đến 140 °C.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và thêm 5 ml *nước*. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH
Từ 4,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).
Lấy 2,0 g chế phẩm, thêm 50 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* và đun nóng ở 70 °C trong 5 min. Làm nguội nhanh và lọc.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.
Pha động: Acetonitril (TT_1) - Dung dịch đệm pH 3,5 (35 : 65).

Dung dịch đệm pH 3,5: Dung dịch kali dihydrophosphat 1,36 g/l được điều chỉnh đến pH 3,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong pha động 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 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg *toluensulfonamid (TT)* (tạp chất A) và 10 mg *toluensulfonylure (TT)* (tạp chất B) trong pha động 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 pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 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 230 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của tolbutamid.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A và B.
Thời gian lưu tương đối so với tolbutamid (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất B khoảng 0,2; tạp chất A khoảng 0,3.
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 và pic của tạp chất B không được nhỏ hơn 2,0.
Giới hạn:
Các tạp chất: 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) (0,10 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: (4-methylphenyl)sulfonamid (toluenesulfonamid).
Tạp chất B: 1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]ure (toluenesulfonylure).
Tạp chất C: 1-azepan-1-yl-3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]ure (tolazamid).

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp *aceton - nước* (85 : 15) và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 2.
Chuẩn bị dung dịch chì mẫu 0,5 phần triệu Pb bằng cách pha loãng *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT)* bằng hỗn hợp *aceton - nước* (85 : 15).

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 hỗn hợp 20 ml *nước* và 40 ml *ethanol 96 % (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*, dùng 1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* làm chỉ thị.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 27,03 mg $C_{12}H_{18}N_2O_3S$.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Chống đái tháo đường.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN TOLBUTAMID
Tabellae Tolbutamidi

Là viên nén chứa tolbutamid.
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 tolbutamid, $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Lấy một lượng bột viên tương ứng với 1 g tolbutamid, chiết với 10 ml *cloroform (TT)*, lọc vào cốc nhỏ, dùng đũa thủy tinh cọ vào thành cốc để tinh thể hình thành, lọc lấy tinh thể, làm bay hơi dung môi cho tới khô và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 30 min. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cắn phải phù hợp với phổ hồng ngoại của tolbutamid chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch có chứa 2,04 % *dinatri hydrophosphat* và 0,135 % *kali dihydrophosphat*.
Tốc độ quay: 100 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 với môi trường hòa tan để có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng 228 nm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính hàm lượng tolbutamid, $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 417 làm giá trị A (1 %,1 cm) ở bước sóng cực đại 228 nm.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng tolbutamid, $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, 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 G.

Dung môi triển khai: Acid formic khan - methanol - cloroform (2 : 8 : 90).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g tolbutamid với 10 ml *aceton (TT)*, lọc (giấy lọc Whatman số 1).

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,015 % *toluen-p-sulphonamid (TT)* trong *aceton (TT)*.

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và 10 µl dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min, khi bản mỏng còn nóng, đặt vào bình đã có sẵn cốc nhỏ chứa *dung dịch kali permanganat 5 % (TT)* và thêm vào đó một lượng đồng thể tích *acid hydrocloric (TT);* đậy nắp bình, để yên bản mỏng trong bình 2 min, lấy bản mỏng ra đặt trước luồng khí lạnh đến khi khí clor thừa bay hết và phần bản mỏng dưới vạch xuất phát cho màu xanh nhạt với *dung dịch kali iodid - hồ tinh bột (TT)* (không để bản mỏng quá lâu trước luồng khí lạnh). Phun *dung dịch kali iodid - hồ tinh bột (TT)* để yên 5 min.

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %). Thử nghiệm chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ ràng.

Định lượng

Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,5 g tolbutamid, thêm 50 ml *ethanol 96 % (TT)* đã được trung hòa trước với dung dịch *phenolphtalein (TT)*, lắc, làm nóng nhẹ trong nồi cách thủy để hòa tan, thêm 25 ml *nước*, chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*, dùng *dung dịch phenolphthalein (TT)* làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương ứng với 27,03 mg $C_{12}H_{18}N_2O_3S$.

Bảo quản

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

Loại thuốc

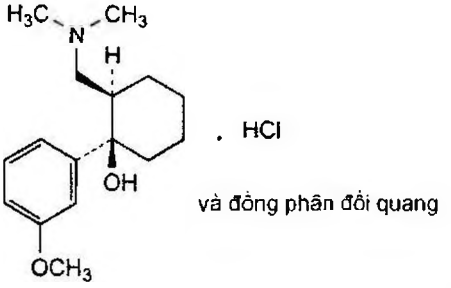
Thuốc chống đái tháo đường loại sulphonyl ure.

Hàm lượng thường dùng

0,25 g; 0,50 g.

TRAMADOL HYDROCLORID

Tramadoli hydrochloridum



$C_{16}H_{25}NO_2.HCl$ P.t.l: 299,8

Tramadol hydroclorid là (1*RS*,2*RS*)-2-[(dimethylamino) methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol hydroclorid phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{25}NO_2.HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước và trong methanol, rất khó tan trong aceton.

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 tramadol hydroclorid chuẩn.

B. 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 tramadol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

C. Dung dịch chế phẩm 1 % 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 *nước* 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).

Giới hạn acid

Thêm 0,2 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* và 0,2 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* vào 10 ml dung dịch S. Dung dịch có màu đỏ. Màu của chỉ thị phải chuyển sang vàng khi thêm không quá 0,4 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*.

Góc quay cực

Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Hàm lượng clorid

Từ 11,6 % đến 12,1 %.

Hòa tan 150 mg chế phẩm trong 40 ml *nước*, vừa thêm 7,5 ml *dung dịch acid nitric 4 N (TT)* và 15,0 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* vừa khuấy đều. Chuẩn độ bằng *dung dịch amoni thiocyanat 0,1 N (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế, dùng hệ điện cực

bạc - thủy tinh (Phụ lục 10.2). Thực hiện song song mẫu trắng trong cùng điều kiện.
1 ml *dung dịch amoni thiocyanat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 3,545 mg clorid.

Tạp chất B
Không được quá 0,2 %.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel.
Dung môi khai triển: Toluen - 2-propanol - dung dịch amoniac 25 % (80 : 19 : 1).
Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm nồng độ 50 mg/ml trong *methanol (TT).*
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch tạp chất B chuẩn nồng độ 0,1 mg/ml trong *methanol (TT).*
Cách tiến hành: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký đã được bão hòa với hơi amoniac và để yên ít nhất 20 min. Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Lấy bản mỏng ra, phun lên bản mỏng *thuốc thử Dragendorff (TT)* và làm khô trong 5 min. Phun bản mỏng đã làm khô với dung dịch *natri nitrit (TT)* 50 mg/ml đến khi vết tạp chất B trong dung dịch đối chiếu xuất hiện. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, bất kỳ vết phụ nào tương ứng với vết tạp chất B không được đậm màu hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).
Ghi chú:
Tạp chất B: (2-[(Dimethylamino)methyl]cyclohexanon hydroclorid.

Tạp chất hữu cơ
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống, dung dịch thử, điều kiện sắc ký và quy định sự phù hợp của hệ thống sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của pic tramadol.
Tính phần trăm mỗi tạp chất (nếu có) dựa vào diện tích pic của mỗi tạp chất và tổng diện tích của tất cả các pic trên sắc ký đồ dung dịch thử.
Giới hạn:
Tạp chất A: Không được quá 0,2 %.
Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,1 %.
Tổng các tạp chất: Không được quá 0,4 %.
Ghi chú:
Tạp chất A: (*RS,SR*)-1-(3-Methoxyphenyl)-2-(dimethylaminomethyl) cyclohexanol hydroclorid.

Nước
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

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

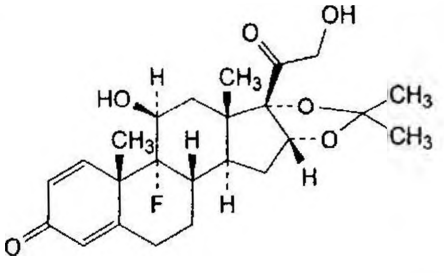
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch A: Hòa tan 2 ml *acid trifluoroacetic (TT)* trong 1000 ml *nước.*
Pha động: *Acetonitril - dung dịch A* (30 : 70). Nếu cần thì điều chỉnh tỷ lệ các thành phần trong pha động để đạt yêu cầu về tính phù hợp của hệ thống.
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chính xác chế phẩm trong pha động và pha loãng bằng pha động để thu được dung dịch có nồng độ tramadol hydroclorid 1,5 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng chính xác tramadol hydroclorid chuẩn trong pha động và pha loãng bằng pha động để thu được dung dịch có nồng độ tramadol hydroclorid 1,5 mg/ml.
Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Dung dịch chứa tramadol hydroclorid chuẩn 0,05 mg/ml và tạp chất A chuẩn 0,05 mg/ml trong pha động.
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 270 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và ghi lại sắc ký đồ. Thời gian lưu tương đối của pic tạp chất A là 0,9 và của pic tramadol là 1,0; độ phân giải giữa pic tạp chất A và tramadol không được nhỏ hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng $C_{16}H_{25}NO_2.HCl$ dựa vào diện tích pic tramadol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{16}H_{25}NO_2.HCl$ trong tramadol hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc giảm đau loại opioid.

Chế phẩm
Viên nén, nang.

TRIAMCINOLON ACETONID
Triamcinoloni acetonidum



$C_{24}H_{31}FO_6$ P.t.l: 434,5

Triamcinolon acetonid là 9-fluoro-11β,21-dihydroxy-16α, 17-(1-methylethylidendioxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{24}H_{31}FO_6$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, đa hình.

Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B

Nhóm II: 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 triamcinolon acetonid chuẩn. Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và triamcinolon acetonid chuẩn trong một lượng tối thiểu *methanol (TT)*, bốc hơi đến khô. Ghi phổ mới các cắn thu được bằng cách tạo đĩa với muối halogen hoặc tạo bột nhão với *parafin lỏng (TT)*.

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

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

Bản mỏng: Silica gel F_{254}.

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

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 20 mg triamcinolon acetonid chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg triamcinolon hexacetonid chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 10 ml với dung dịch đối chiếu (1).

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 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát ngay 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, kích thước với vết 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 đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ ràng.

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

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

Bản mỏng: Silica gel F_{254}.

Dung môi khai triển: Trộn hỗn hợp gồm 1,2 thể tích *nước* và 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 10 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Trong một bình gạn, hòa tan 10 mg chế phẩm trong 1,5 ml *acid acetic băng (TT)*, thêm 0,5 ml dung dịch *crom trioxyd (TT)* 2 % và để yên 60 min. Thêm 5 ml *nước*, 2 ml *methylen clorid (TT)*, lắc mạnh trong 2 min. Để cho tách lớp và sử dụng lớp dưới.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg triamcinolon acetonid chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Trong một bình gạn, hòa tan 10 mg triamcinolon acetonid chuẩn trong 1,5 ml *acid acetic băng (TT)*, thêm 0,5 ml dung dịch *crom trioxyd (TT)* 2 % và để yên 60 min. Thêm 5 ml *nước*, 2 ml *methylen clorid (TT)*, lắc mạnh trong 2 min. Để cho tách lớp và sử dụng lớp dưới.

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 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát ngay 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, kích thước với vết chính 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 cao hơn rõ rệt so với giá trị R_f của vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).

D. Trộn khoảng 5 mg chế phẩm với 45 mg *magnesi oxyd nặng (TT)* và nung trong chén nung đến khi thu được cắn gần như trắng (thường ít hơn 5 min). Để nguội, thêm 1 ml *nước*, 0,05 ml *dung dịch phenolphtalein (TT_1)* và khoảng 1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* để làm cho dung dịch mất màu. Lọc. Thêm 1,0 ml dịch lọc vào một hỗn hợp mới pha gồm 0,1 ml *dung dịch alizarin S (TT)* và 0,1 ml *dung dịch zirconyl nitrat (TT)*. Trộn đều, để yên 5 min và so sánh màu của dung dịch thu được với màu của mẫu trắng được chuẩn bị trong cùng điều kiện. Dung dịch thử có màu vàng và dung dịch mẫu trắng có màu đỏ.

Góc quay cực riêng

Từ +100° đến +107°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *dioxan (TT)* và pha loãng thành 10,0 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.

Pha động: Trong một bình định mức dung tích 1000 ml, trộn 525 ml *methanol (TT)* với 400 ml *nước* và để cân bằng, điều chỉnh thể tích đến 1000 ml bằng *nước*, trộn đều.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 7 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg triamcinolon acetonid chuẩn và 2 mg triamcinolon (tạp chất A) trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng pha động

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Cân bằng cột với pha động trong khoảng 10 min.
Tiêm dung dịch đối chiếu (1). Thời gian lưu của triamcinolon khoảng 5 min và triamcinolon acetonid khoảng 17 min. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic tương ứng với triamcinolon và triamcinolon acetonid không nhỏ hơn 15; nếu cần điều chỉnh nồng độ methanol trong pha động.
Tiêm lần lượt dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2). Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của triamcinolon acetonid.
Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử: Diện tích của pic tương ứng với pic triamcinolon (tạp chất A) không được lớn hơn 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %). Tổng diện tích các pic, ngoài pic chính không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Nước
Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,500 g chế phẩm.

Định lượng
Chú ý tránh ánh sáng trong quá trình định lượng.
Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với *ethanol 96 % (TT)*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 238,5 nm. Tính hàm lượng triamcinolon acetonid, $C_{24}H_{31}FO_6$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 355 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 238,5 nm.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Glucocorticoid.

Chế phẩm
Kem bôi da.

KEM TRIAMCINOLON ACETONID
Cremoris Triamcinoloni acetonidi

Là kem bôi trên da có chứa triamcinolon acetonid trong tá dược kem thích hợp.
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 triamcinolon acetonid, $C_{24}H_{31}FO_6$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Thuốc kem có màu trắng hoặc trắng hơi ngà, đồng nhất.

Định tính
A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic triamcinolon acetonid trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Ethyl acetat.
Dung dịch thử: Lấy một lượng chế phẩm tương đương với khoảng 5 mg triamcinolon acetonid cho vào bình nón, thêm 50 ml *cloroform (TT)* và 15 g *natri sulfat khan (TT)*, lắc mạnh đến khi tan, lọc và làm trong dịch lọc (nếu cần) bằng cách thêm *natri sulfat khan (TT)* và lọc lại. Làm bay hơi dung dịch thu được đến gần khô và hòa tan cắn bằng 10 ml *cloroform (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch triamcinolon acetonid chuẩn 0,05 % trong *cloroform (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Hỗn hợp đồng thể tích dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm, lấy bản mỏng ra để ngoài không khí. Phun hỗn hợp đồng thể tích *dung dịch natri hydroxyd 20 % (TT)* và dung dịch *xanh tetrazolium 0,2 %* trong *methanol (TT)* lên bản mỏng. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về màu sắc và vị trí với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) chỉ có một vết chính.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - nước (30 : 70), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 37 mg triamcinolon acetonid chuẩn vào bình định mức 50 ml, hòa tan bằng *isopropanol (TT)* và pha loãng đến định mức với cùng dung môi, lắc đều. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *isopropanol (TT)*. Pha loãng dung dịch thu được với cùng một thể tích pha động.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng kem chứa khoảng 1,5 mg triamcinolon acetonid trong ống nghiệm 50 ml có nút đậy, thêm 20,0 ml dung dịch *isopropanol (TT)*, đậy chặt nắp. Đun nóng 60 °C trong 5 min trong cách thủy, lắc cẩn thận 30 s. Lặp lại đun và lắc 3 lần. Làm lạnh trong nước đá từ 15 min đến 20 min. Ly tâm trong 15 min ở -5 °C, pha loãng dung dịch ly tâm với đồng lượng thể tích pha động. Làm lạnh trong nước đá từ 10 min đến 15 min. Lọc qua bông thủy tinh và lọc qua giấy lọc.
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 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:
Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng triamcinolon acetonid, $C_{24}H_{31}FO_6$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{31}FO_6$ của triamcinolon acetonid chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng

Loại thuốc
Chống viêm steroid dùng tại chỗ.

Hàm lượng thường dùng
Kem bôi da 0,1 %.

TRIGLYCERID MẠCH TRUNG BÌNH
Triglycerida saturata media

Triglycerid mạch trung bình là hỗn hợp các triglycerid của các acid béo bão hòa, chủ yếu là acid caprylic (*acid octanoic*) và acid capric (*acid decanoic*), phải chứa ít nhất 95,0 % các acid béo bão hòa có 8 và 10 nguyên tử carbon. Triglycerid mạch trung bình thu được bằng cách chiết xuất dầu từ phần nội nhũ khô cứng của *Cocos nucifera L.* hoặc từ nội nhũ khô của *Elaeis guineensis* Jacq.
Triglycerid mạch trung bình được điều chế từ nội nhũ của *Cocos nucifera L.*, có thể được gọi là dầu dừa phân đoạn.

Tính chất
Chất lỏng dạng dầu, không màu hoặc hơi có ánh vàng. Thực tế không tan trong nước, trộn lẫn được với ethanol 96 %, methylen clorid, ether dầu hỏa (khoảng sôi 50 °C đến 70 °C) và với các dầu béo.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: B, C.
Nhóm II: A, D.
A. Đun nóng 3,0 g chế phẩm dưới sinh hàn hồi lưu, trong 30 min với 50 ml hỗn hợp đồng thể tích của *ethanol 96 % (TT)* và *dung dịch kali hydroxyd 2 M trong ethanol (TT)*. Giữ lại 10 ml hỗn hợp thu được để thử phản ứng định tính D. Thêm 30 ml *nước* vào 40 ml hỗn hợp thu được ở trên, làm bay hơi ethanol trên cách thủy và acid hóa dung dịch thu được khi còn nóng bằng 25 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*. Sau khi để nguội, lắc dung dịch với 50 ml *ether không có peroxyd (TT)*. Rửa lớp ether 3 lần, mỗi lần với 10 ml *dung dịch natri clorid 0,9 % (TT)*, làm khan bằng *natri sulfat khan (TT)* và lọc. Bay hơi ether và xác định chỉ số acid của cắn (Phụ lục 7.2), dùng 0,300 g cắn thu được. Chỉ số acid phải từ 350 đến 390.
B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Chỉ số xà phòng hóa.
C. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Thành phần các acid béo.
D. Bốc hơi 10 ml hỗn hợp ethanol thu được ở phép thử định tính A trên cách thủy đến khô. Chuyển cắn vào một ống nghiệm, thêm 0,3 ml *acid sulfuric (TT)*, đậy ống nghiệm bằng một nút có gắn xuyên qua 1 ống thủy tinh hình chữ U. Một đầu ống thủy tinh hình chữ U nhúng ngập trong 3 ml *dung dịch tryptophan 1 %* pha trong hỗn hợp đồng thể tích của *acid sulfuric (TT)* và *nước*. Đun nóng ống nghiệm trong dầu silicon ở 180 °C trong 10 min và thu khói được giải phóng ra vào thuốc thử tryptophan. Đun nóng thuốc thử tryptophan trong cách thủy 1 min. Màu tím xuất hiện.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Chế phẩm phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của dung dịch đối màu chiếu V_3 (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Tạp chất kiềm
Hòa tan 2,00 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 1,5 ml *ethanol 96 % (TT)* và 3,0 ml *ether (TT)*. Thêm 0,05 ml *dung dịch xanh bromophenol (TT)*. Lượng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* cần dùng để làm chuyển màu của chỉ thị sang vàng không được quá 0,15 ml.

Tỷ trọng tương đối
Từ 0,93 đến 0,96 (Phụ lục 6.5).

Chỉ số khúc xạ
Từ 1,440 đến 1,452 (Phụ lục 6.1).

Độ nhớt
Từ 25 mPa·s đến 33 mPa·s (Phụ lục 6.3).

Chỉ số acid
Không được quá 0,2 (Phụ lục 7.2).

Chỉ số hydroxyl
Không được quá 10 (Phụ lục 7.4, phương pháp A).

Chỉ số Iod
Không được quá 1,0 (Phụ lục 7.5).

Chỉ số peroxyd
Không được quá 1,0 (Phụ lục 7.6, phương pháp A).

Chỉ số xà phòng hóa
Từ 310 đến 360 (Phụ lục 7.7).

Chất không bị xà phòng hóa
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 7.8).
Dùng 5,0 g chế phẩm.

Thành phần các acid béo
Tiến hành phép thử các dầu tạp bằng phương pháp sắc ký khí. Phụ lục 12.9, phương pháp C.
Điều kiện sắc ký:
Cột sắc ký: Silica nung chảy (30 m × 0,32 mm) được phủ pha tĩnh *macrogol 20 000 (TT)* (lớp phim dày 0,5 µm).
Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí (TT)*.
Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.
Tỷ lệ chia dòng: 1 : 100.

Detector ion hóa ngọn lửa.
Thể tích tiêm: 1 µl.
Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
	0 - 1	70
Cột	1 - 35	70 → 240
	35 - 50	240
Buồng tiêm		250
Detector		250

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:
Độ phân giải: Không dưới 1,8 giữa pic methyl oleat và methyl stearat trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (a).
Tỷ lệ tín hiệu trên nhiễu: Không dưới 5 với pic methyl myristat trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (b).
Số đĩa lý thuyết: Không dưới 30 000 tính theo pic methyl stearat trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (a).
Thành phần các acid béo trong chế phẩm phải đạt yêu cầu như sau:
Acid caproic: Không được quá 2,0 %.
Acid caprylic: 50,0 % đến 80,0 %.
Acid capric: 20,0 % đến 50,0 %.
Acid lauric: Không được quá 3,0 %.
Acid myristic: Không được quá 1,0 %.

Crom

Không được quá 0,05 phần triệu nếu mục đích sử dụng là để sản xuất dịch truyền dinh dưỡng, tiến hành phép thử như sau:
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 *methyl isobutyl ceton (TT_3)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch A: Pha loãng 0,100 ml *dung dịch mẫu crom 1000 phần triệu Cr pha trong dầu (TT)* thành 10,0 ml bằng *methyl isobutyl ceton (TT_3)*.
Dung dịch gốc: Pha loãng 0,100 ml *dung dịch A* thành 10,0 ml bằng *methyl isobutyl ceton (TT_3)*.
Các dung dịch chuẩn: Pha 3 dung dịch chuẩn. Mỗi dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách hòa tan 2,0 g chế phẩm trong một lượng tối thiểu *methyl isobutyl ceton (TT_3)*, rồi thêm lần lượt vào các dung dịch riêng biệt: 0,5 ml; 1,0 ml và 2,0 ml dung dịch gốc và pha loãng thành 10,0 ml bằng *methyl isobutyl ceton (TT_3)*.
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 357,8 nm, dùng đèn cathod rỗng crom làm nguồn phát xạ và lò graphit, khí mang là khí trơ *argon (TT)*.

Đồng

Không được quá 0,1 phần triệu nếu mục đích sử dụng là để sản xuất dịch truyền dinh dưỡng, tiến hành phép thử như sau:
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 *methyl isobutyl ceton (TT_3)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch A: Pha loãng 0,100 ml *dung dịch đồng mẫu 1000 phần triệu Cu pha trong dầu (TT)* thành 10,0 ml bằng *methyl isobutyl ceton (TT_3)*.
Dung dịch gốc: Pha loãng 0,100 ml *dung dịch A* thành 10,0 ml bằng *methyl isobutyl ceton (TT_3)*.
Các dung dịch chuẩn: Pha 3 dung dịch chuẩn. Mỗi dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách hòa tan 2,0 g chế phẩm trong một lượng tối thiểu *methyl isobutyl ceton (TT_3)*, rồi thêm lần lượt vào các dung dịch riêng biệt: 1,0 ml; 2,0 ml và 4,0 ml dung dịch gốc và pha loãng thành 10,0 ml bằng *methyl isobutyl ceton (TT_3)*.
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 324,7 nm, dùng đèn cathod rỗng đồng làm nguồn phát xạ và lò graphit, khí mang là khí trơ *argon (TT)*.

Chì

Không được quá 0,1 phần triệu nếu mục đích sử dụng là để sản xuất dịch truyền dinh dưỡng, tiến hành phép thử như sau:
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 *methyl isobutyl ceton (TT_3)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch A: Pha loãng 0,100 ml *dung dịch chì mẫu 1000 phần triệu Pb pha trong dầu (TT)* thành 10,0 ml bằng *methyl isobutyl ceton (TT_3)*.
Dung dịch gốc: Pha loãng 0,100 ml *dung dịch A* thành 10,0 ml bằng *methyl isobutyl ceton (TT_3)*.
Các dung dịch chuẩn: Pha 3 dung dịch chuẩn. Mỗi dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách hòa tan 2,0 g chế phẩm trong một lượng tối thiểu *methyl isobutyl ceton (TT_3)*, rồi thêm lần lượt vào các dung dịch riêng biệt: 1,0 ml; 2,0 ml và 4,0 ml dung dịch gốc và pha loãng thành 10,0 ml bằng *methyl isobutyl ceton (TT_3)*.
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 283,3 nm, dùng đèn cathod rỗng chì làm nguồn phát xạ và lò graphit được phủ bên trong bằng carbon paladi; sự nung đốt được diễn ra với sự có mặt của oxy ở nhiệt độ dưới 800 °C, khí mang là khí trơ *argon (TT)*.

Nickel

Không được quá 0,2 phần triệu, nếu mục đích sử dụng là để sản xuất dịch truyền dinh dưỡng, tiến hành phép thử như sau:
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 *methyl isobutyl ceton (TT_3)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch A: Pha loãng 0,100 ml *dung dịch nickel 1000 phần triệu Ni pha trong dầu (TT)* thành 10,0 ml bằng *methyl isobutyl ceton (TT_3).*
Dung dịch gốc: Pha loãng 0,100 ml *dung dịch A* thành 10,0 ml bằng *methyl isobutyl ceton (TT_3).*
Các dung dịch chuẩn: Pha 3 dung dịch chuẩn. Mỗi dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách hòa tan 2,0 g chế phẩm trong một lượng tối thiểu *methyl isobutyl ceton (TT_3)*, rồi thêm lần lượt vào các dung dịch riêng biệt: 1,0 ml; 2,0 ml và 4,0 ml dung dịch gốc và pha loãng thành 10,0 ml bằng *methyl isobutyl ceton (TT_3).*
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 232 nm, dùng đèn cathod rỗng nickel làm nguồn phát xạ và lò graphit, khí mang là khí trơ *argon (TT).*

Thiếc
Không được quá 0,1 phần triệu nếu mục đích sử dụng là để sản xuất dịch truyền dinh dưỡng, tiến hành phép thử như sau:
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 *methyl isobutyl ceton (TT_3)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch A: Pha loãng 0,100 ml *dung dịch thiếc mẫu 1000 phần triệu Sn pha trong dầu (TT)* thành 10,0 ml bằng *methyl isobutyl ceton (TT_3).*
Dung dịch gốc: Pha loãng 0,100 ml *dung dịch A* thành 10,0 ml bằng *methyl isobutyl ceton (TT_3).*
Các dung dịch chuẩn: Pha 3 dung dịch chuẩn. Mỗi dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách hòa tan 2,0 g chế phẩm trong một lượng tối thiểu *methyl isobutyl ceton (TT_3)*, rồi thêm lần lượt vào các dung dịch riêng biệt: 1,0 ml; 2,0 ml và 4,0 ml dung dịch gốc và pha loãng thành 10,0 ml bằng *methyl isobutyl ceton (TT_3).*
Đo độ hấp thụ ở bước sóng 286,3 nm, dùng đèn cathod rỗng thiếc làm nguồn phát xạ và lò graphit được phủ bên trong bằng carbon paladi, khí mang là khí trơ *argon (TT).*

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8), nếu mục đích sử dụng không phải để sản xuất dịch truyền dinh dưỡng.
Lấy 2,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 4.
Dùng 2,0 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Không được quá 0,2 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 10,00 g chế phẩm.

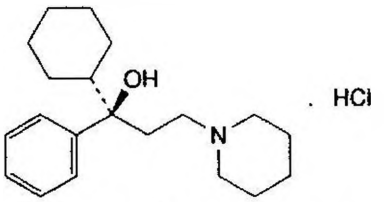
Tro toàn phần
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.8, phương pháp 2).
Dùng 2,0 g chế phẩm.

Bảo quản
Trong lọ kín, đóng đầy lọ, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Tá dược.

Nhãn
Phải ghi rõ nếu sử dụng để sản xuất dịch truyền dinh dưỡng.

TRIHEXYPHENIDYL HYDROCLORID
Trihexiphenydyli hydrochloridum



và đồng phân đối quang

$C_{20}H_{31}NO.HCl$ P.t.l: 337,9

Trihexyphenidyl hydroclorid là (1*RS*)-1-cyclohexyl-1-phenyl-3-(piperidin-1-yl)propan-1-ol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{20}H_{31}NO.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh trắng. Khó tan trong nước, hơi ít tan trong ethanol 96 % và methylen clorid.
Điểm chảy khoảng 250 °C, kèm theo sự phân hủy.

Định tính
Có thể chọn 1 trong 2 nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, D.
Nhóm II: B, C, D.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của trihexyphenidyl hydroclorid chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi triển khai: Diethylamin - hexan (5 : 95).
Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (20 : 80) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg trihexyphenidyl hydroclorid chuẩn trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (20 : 80) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Cách tiến hành: Chấm riêng rẽ 5 µl mỗi dung dịch lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm. Làm khô bản mỏng trong không khí, phun bằng *dung dịch acid cloroplatinic 0,01 % pha trong acid hydrocloric 0,4 %* (tt/tt). Vết chính thu được trên sắc ký đồ từ dung dịch thử phải tương đương về vị trí, màu sắc và kích thước so với vết chính thu được trên sắc ký đồ từ dung dịch đối chiếu.
C. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 5 ml *methanol (TT)* nóng và điều chỉnh độ kiềm bằng *dung dịch natri hydroxyd (TT)*

đối chiếu với *giấy quì đỏ (TT)*. Tủa tạo thành, sau khi kết tinh lại trong *methanol (TT)*, có điểm chảy khoảng 113 °C đến 115 °C (Phụ lục 6.7).
D. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 5,2 đến 6,2 (Phụ lục 6.2).
Hòa tan 0,5 g chế phẩm bằng cách đun nóng trong 25 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*. Làm nguội đến nhiệt độ phòng và pha loãng thành 50 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)*.

Góc quay cực
Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (20 : 80) 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 200 ml *nước* với 0,2 ml *triethylamin (TT)*. Điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid phosphoric (TT)* và thêm tiếp 800 ml *acetonitril (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg tạp chất A chuẩn của trihexyphenidyl [1-phenyl-3-(piperidin-1-yl)-propan-1-on] trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (4): Thêm 1,0 ml dung dịch thử vào 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2), pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Thời gian rửa giải: Thời gian rửa giải gấp 3 lần thời gian lưu của trihexyphenidyl.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của trihexynidyl và tạp chất A ít nhất là 4,0.
Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1), dung dịch đối chiếu (3) và dung dịch thử.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử:
Diện tích pic của tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).
Diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác, không được lớn hơn diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).
Tổng hàm lượng của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 0,5 %.
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,02 %).

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 0,250 g chế phẩm trong 50 ml *ethanol 96 % (TT)* và thêm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*. Tiến hành chuẩn độ theo phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2) dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Lấy giá trị thể tích dung dịch chất chuẩn độ giữa 2 điểm uốn.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương 33,79 mg $C_{20}H_{32}ClNO$.

Loại thuốc
Ức chế cholinergic. Điều trị bệnh Parkinson.

Chế phẩm
Viên nén, viên tác dụng kéo dài.

VIÊN NÉN TRIHEXYPHENIDYL
Tabellae Trihexyphenidyli

Là viên nén chứa trihexyphenidyl hydroclorid.
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 trihexyphenidyl hydroclorid, $C_{20}H_{31}NO.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Cân một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 20 mg trihexyphenidyl hydroclorid, thêm 25 ml *cloroform (TT)*, lắc kỹ. Lọc và bốc hơi dịch lọc bằng cách làm nóng nhẹ đến còn khoảng 10 ml. Thêm 100 ml *n-hexan (TT)*, tủa trắng tạo thành. Để yên hỗn hợp trong 30 min và lấy tủa bằng cách lọc qua màng lọc 1 µm. Rửa tủa với một lượng nhỏ *n-hexan (TT)* và làm khô tủa trong không khí. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tủa thu được phải phù hợp với phổ của trihexyphenidyl hydroclorid chuẩn.
B. Tủa thu được trong phép thử A cho phản ứng đặc trưng của ion clorid (Phụ lục 8.1).
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 trihexyphenidyl hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm acetat pH 4,5 được chuẩn bị bằng cách hòa tan 2,99 g *natri acetat (TT)* và 1,66 ml *acid acetic băng (TT)* trong *nước* vừa đủ 1000 ml, thu được dung dịch có pH 4,50 ± 0,05.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Dung dịch lục bromocresol: Hòa tan 250 mg *lục bromocresol (TT)* trong hỗn hợp gồm 15 ml *nước* và 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M*, pha loãng bằng môi trường hòa tan vừa đủ 500 ml. Chiết 250 ml dung dịch trên 2 lần, mỗi lần 100 ml *cloroform (TT)* và loại bỏ dịch chiết cloroform.
Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc và bỏ 20 ml dịch lọc đầu.
Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị dung dịch của trihexyphenidyl hydroclorid chuẩn trong môi trường hòa tan có cùng nồng độ với dung dịch thử.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy chính xác một thể tích dịch hòa tan có chứa 50 µg trihexyphenidyl hydroclorid vào ống ly tâm 50 ml. Thêm 5,0 ml dung dịch xanh bromocresol và 10,0 ml *cloroform (TT)*, đậy nắp ống ly tâm và lắc mạnh không dưới 20 s. Ly tâm để hỗn hợp phân lớp hoàn toàn, hút và loại bỏ lớp nước phía trên. Lọc lớp cloroform qua giấy lọc. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại khoảng 415 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là đồng thể tích môi trường hòa tan và được tiến hành như với dung dịch thử. Tính hàm lượng trihexyphenidyl hydroclorid, $C_{20}H_{31}NO.HCl$, hòa tan trong mỗi viên dựa theo dung dịch chuẩn được tiến hành tương tự như dung dịch thử.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng trihexyphenidyl hydroclorid, $C_{20}H_{31}NO.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

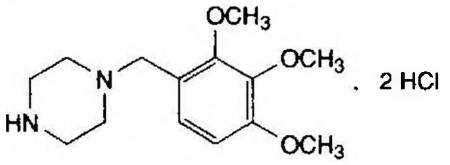
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp *acetonitril - nước - triethylamin* (920 : 80 : 0,2) được điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng trihexyphenidyl hydroclorid chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,2 mg/ml.
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 trihexyphenidyl vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động và lắc siêu âm 5 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (8 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm).
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 lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của trihexyphenidyl hydroclorid chuẩn, tính hàm lượng trihexyphenidyl hydroclorid, $C_{20}H_{31}NO.HCl$, có trong một đơn vị chế phẩm.

Bảo quản
Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Điều trị bệnh Parkinson.

Hàm lượng thường dùng
2 mg, 5 mg.

TRIMETAZIDIN HYDROCLORID
Trimetazidini hydrochloridum



$C_{14}H_{22}N_2O_3.2HCl$ P.t.l : 339,3

Trimetazidin hydroclorid là 1-(2,3,4-trimethoxybenzyl) piperazin dihydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{14}H_{22}N_2O_3.2HCl$, tính theo chất đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng, hút ẩm nhẹ.
Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của trimetazidin dihydroclorid.
B. Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 5 ml *nước* lấy 2 ml dung dịch thu được để tiến hành phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm màu hơn màu mẫu VN_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Methanol - dung dịch natri heptansulphonat 2,87 g/l được chỉnh đến pH 3,0 bằng dung dịch acid phosphoric 25 % (357 : 643).

Pha động B: *Methanol.*
Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg trimetazidin chuẩn dùng cho thử tính phù hợp của hệ thống trong *nước* và pha loãng tới 5,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với *nước*. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 25,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 50,0 ml bằng *nước*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là các hạt *octadecylsilyl silica gel hình cầu dùng cho sắc ký* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.
Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với chương trình pha động như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 50	95 → 75	5 → 25
50 - 52	75 → 95	25 → 5

Cân bằng cột với pha động có thành phần ban đầu trong thời gian ít nhất 1 h.
Tiêm mẫu trắng, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).
Thời gian lưu tương đối so với trimetazidin (thời gian lưu khoảng 25 min) của tạp chất D khoảng 0,2; tạp chất C khoảng 0,4; tạp chất H khoảng 0,6; tạp chất A và tạp chất I khoảng 0,9; tạp chất E khoảng 0,95; tạp chất F khoảng 1,4; tạp chất B khoảng 1,8.
Tính phù hợp của hệ thống:
Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v): Ít nhất bằng 3,0. Trong đó H_p là chiều cao của pic tạp chất E so với đường nền; H_V là chiều cao so với đường nền của điểm thấp nhất của đường cong phân tách giữa pic tạp chất E khỏi pic chính thu được trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1).
Tỷ số tín hiệu - nhiễu: Phép thử chỉ có giá trị khi pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (3) có giá trị tỉ số giữa tín hiệu và nhiễu đường nền ít nhất là 10.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính toán hàm lượng các tạp chất, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng. Tạp chất B có hệ số hiệu chỉnh bằng 0,55; tạp chất C có hệ số hiệu chỉnh bằng 0,37; Tạp chất F có hệ số hiệu chỉnh bằng 0,71.
Từng tạp chất A, B, C, D, E, F, H, I, mỗi tạp có diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).
Từng tạp chất khác, mỗi tạp có diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).
Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).
Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)piperazin,
Tạp chất E: 1-(2,4,5-trimethoxybenzyl)piperazin,
Tạp chất F: 1-(2,4,6-trimethoxybenzyl)piperazin,
Tạp chất B: 1,4-bis(2,3,4-trimethoxybenzyl)piperazin,
Tạp chất C: 2,3,4-trimethoxybenzaldehyd,
Tạp chất D: (2,3,4-trimethoxyphenyl)methanol,
Tạp chất G: Piperazin,
Tạp chất H: Ethyl 4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)piperazin-1-carboxylat,
Tạp chất I: 1-methyl-4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)piperazin (N-methyl trimetazidin).

Piperazin (tạp chất G)
Không được quá 0,1 % (tính theo piperazin khan).
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Amoniac - ethanol 96 % (20 : 80).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 22,6 mg *piperazin hydrat (TT)* trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10 ml dung dịch này thành 100 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 khoảng 2/3 bản mỏng. Lấy bản sắc ký ra và sấy khô bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 30 min. Phun *thuốc thử iodoplatinat (TT)*. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết tương ứng với piperazin không được đậm hơn vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 2,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 105 °C, phosphor pentoxyd, áp suất không quá 15 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 0,120 g chế phẩm trong 50 ml *nước*. Thêm 1 ml *acid nitric (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch bạc nitrat 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 bạc nitrat 0,1 N (CD)* tương đương với 16,96 mg $C_{14}H_{22}N_2O_3.2HCl$

Bảo quản
Đựng trong bao bì kín.

Loại thuốc
Thuốc giãn mạch.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN TRIMETAZIDIN
Tabellae Trimetazidini

Là viên nén chứa trimetazidin 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 trimetazidin hydroclorid, $C_{14}H_{22}N_2O_3.2HCl$, từ 94,0 % đến 106,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn tương đương khoảng 10 mg trimetazidin hydroclorid với 10 ml hỗn hợp *ethanol 95 % - nước* (3 : 1), lọc. Bốc hơi dịch lọc đến khô trên cách thủy. Hòa tan cắn bằng 2 ml *nước*. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm 1 ml *dung dịch p-benzoquinon (TT)*, đun sôi khoảng 2 - 3 min, để nguội, xuất hiện màu đỏ.
B. Trong mục Định lượng, trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, điều kiện sắc ký và cách tiến hành như mô tả trong mục Định lượng.
Dung dịch thử: Cho một viên vào một bình định mức dung tích 100 ml, thêm khoảng 70 ml hỗn hợp *ethanol - dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (1 : 1), lắc đến khi viên rã hoàn toàn, lắc siêu âm khoảng 10 min, thêm cùng dung môi tới vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng trimetazidin hydroclorid chuẩn tương đương với lượng trimetazidin có trong một viên và chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 70 ml hỗn hợp *ethanol - dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (1 : 1), lắc siêu âm khoảng 10 min, thêm cùng dung môi tới vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

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: 45 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để được dung dịch có nồng độ trimetazidin hydroclorid khoảng 10 µg/ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20,0 mg trimetazidin hydroclorid chuẩn cho vào bình định mức 100 ml, hòa tan và thêm môi trường hòa tan vừa đủ 100,0 ml, pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký như mô tả trong mục Định lượng.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính lượng trimetazidin hydroclorid, $C_{14}H_{22}N_2O_3.2HCl$, đã hòa tan trong mỗi viên.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng trimetazidin hydroclorid, $C_{14}H_{22}N_2O_3.2HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

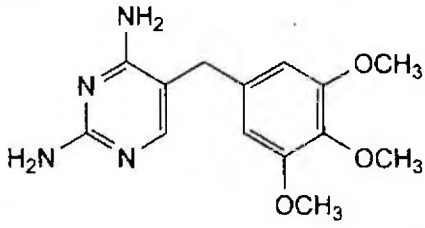
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Dung dịch kali dihydrophosphat 0,05 M điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric - methanol* (17 : 3). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg trimetazidin hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 70 ml hỗn hợp gồm *ethanol - dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (1 : 1), lắc siêu âm trong 10 min, thêm cùng dung môi vừa đủ tới vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 20,0 mg trimetazidin hydroclorid chuẩn và chuyển vào bình định mức 100 ml, hòa tan bằng hỗn hợp *ethanol - dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (1 : 1) và thêm cùng dung môi vừa đủ tới vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) chứa pha tĩnh C (5 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min, điều chỉnh tốc độ dòng để thời gian lưu của trimetazidin hydroclorid khoảng 7 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, hệ số đối xứng thu được từ pic chính trimetazidin hydroclorid không lớn hơn 1,5; hiệu lực cột xác định trên pic chính trimetazidin hydroclorid không ít hơn 5000 đĩa lý thuyết; độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng trimetazidin hydroclorid, $C_{14}H_{22}N_2O_3.2HCl$, 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 $C_{14}H_{22}N_2O_3.2HCl$ trong trimetazidin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, nơi khô mát.

Loại thuốc
Thuốc giãn mạch.

Hàm lượng thường dùng
20 mg.

TRIMETHOPRIM
Trimethoprimum



$C_{14}H_{18}N_4O_3$ P.t.l: 290,3

Trimethoprim là 5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diamin, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{14}H_{18}N_4O_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột trắng hoặc trắng hơi vàng. Rất khó tan trong nước, khó 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 trimethoprim chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dạng đĩa nén.
B. Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*. Tiến hành đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng 230 nm đến 350 nm. Dung dịch cho một cực đại hấp thụ ở 287 nm và A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại từ 240 đến 250.
C. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 199 °C đến 203 °C (Phụ lục 6.7).
D. Hòa tan khoảng 25 mg chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid sulfuric 0,005 M (TT)* (đun nóng nếu cần), thêm 2 ml *dung dịch kali permanganat 1,6 %* trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*. Đun sôi và cho vào dung dịch này 0,4 ml *dung dịch formaldehyd (TT)*. Trộn đều, thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT)*, trộn và đun sôi. Làm lạnh và lọc. Thêm vào dịch lọc 2 ml *methylen clorid (TT)*, lắc mạnh. Lớp dung môi hữu cơ có huỳnh quang xanh lục khi quan sát dưới ánh sáng từ ngoại ở bước sóng 365 nm.

Màu sắc của dung dịch
Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 10 ml hỗn hợp *methylen clorid - methanol - nước* (5 : 4,5 : 1).
Dung dịch thu được không được có màu đậm hơn màu mẫu VN_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan
A. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Methanol - dung dịch natri perclorat 1,4 g/l* được điều chỉnh đến pH 3,6 bằng *acid phosphoric* (30 : 70).
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan một lọ trimethoprim chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất E) trong 1 ml pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.
Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 11 lần thời gian lưu của trimethoprim.
Thời gian lưu tương đối so với trimethoprim (thời gian lưu khoảng 5 min): Tạp chất C khoảng 0,8; tạp chất E khoảng 0,9; tạp chất A khoảng 1,5; tạp chất D khoảng 2,0; tạp chất G khoảng 2,1; tạp chất B khoảng 2,3; tạp chất J khoảng 2,7; tạp chất F khoảng 4,0.
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 E và pic của trimethoprim ít nhất là 2,5.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất B là 0,43; tạp chất E là 0,53; tạp chất J là 0,66.
Tạp chất bất kỳ: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 0,4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,04 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,02 %) và bỏ qua pic tương ứng với pic tạp chất H (thời gian lưu tương đối so với trimethoprim khoảng 10,3).
B. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 1,14 g *natri hexan sulfonat (TT)* trong 600 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 1,36 % (TT)* và điều chỉnh đến pH 3,1 bằng *acid phosphoric (TT)*. Trộn đều dung dịch thu được với 400 ml *methanol(TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg trimethoprim chuẩn và 5,0 mg tạp chất B chuẩn của trimethoprim trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *nitril silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm), với diện tích bề mặt riêng 350 m^2/g và đường kính lỗ xốp là 10 nm.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.
Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của trimethoprim.
Thời gian lưu tương đối so với trimethoprim (thời gian lưu khoảng 4 min): Tạp chất H khoảng 1,8; tạp chất I khoảng 4,9.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của trimethoprim và pic của tạp chất B ít nhất là 2,0.
Giới hạn:
Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất H là 0,50; tạp chất I là 0,28.
Tạp chất bất kỳ: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 0,4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,04 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,02 %) và bỏ qua pic tạp chất B (thời gian lưu tương đối so với trimethoprim khoảng 1,3).
Ghi chú:
Tạp chất A: *N*²-methyl-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diamin.
TạpchấtB:(2,4-diaminopyrimidin-5-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl) methanon.
TạpchấtC:(*RS*)-(2.4-diaminopyrimidin-5-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl) methanol.
Tạp chất D: 2-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin-4-ol.
Tạp chất E: 4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin-2-ol.
Tạp chất F: 5-(3-bromo-4,5-dimethoxybenzyl)pyrimidine-2,4-diamin.
Tạp chất G: 5-(4-ethoxy-3,5-dimethoxybenzyl)pyrimidine-2,4-diamin.
Tạp chất H: Methyl 3,4,5-trimethoxybenzoat.
Tạp chất J: Acid 3,4,5-trimethoxybenzoic.
Tạp chất I: 3-(phenylamino)-2-(3,4,5-trimethoxybenzyl)prop-2-enenitril.

Tạp chất K
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 35,0 ml *dung dịch đệm citrat pH 5,0 (TT)*, thêm 10,0 ml *1,1-dimethylethyl methyl ether (TT)*, lắc kỹ và ly tâm 10 min. Dùng lớp trên.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 5,0 ml *acid hydrocloric (TT)* thành 50,0 ml bằng *nước*, thêm 12,5 mg *anilin (TT)* và lắc kỹ. Thêm 10,0 µl dung dịch thu được và 10,0 ml *1,1-dimethylethyl methyl ether (TT)* vào 35 ml bằng *dung dịch đệm citrat pH 5,0 (TT)*, lắc kỹ và ly tâm 10 min. Dùng lớp trên.
Điều kiện sắc ký:
Cột silica nung chảy, kích thước (30 m × 0,53 mm) được phủ pha tĩnh là *poly(dimethyl)siloxan* (độ dày phim 3 µm).
Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký.*
Tốc độ dòng: 12 ml/min.
Nhiệt độ: Cột 80 °C, buồng tiêm 230 °C, detector 270 °C.
Detector: Nitrogen-phosphor.
Thể tích tiêm: 3µl.
Thời gian tiến hành sắc ký: 15 min.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ lệch chuẩn tương đối của 6 lần tiêm không được lớn hơn 5,0 %.
Giới hạn:
Tạp chất K: Diện tích pic tạp chất K không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5 phần triệu).
Ghi chú:
Tạp chất K: Anilin.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm 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 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
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 29,03 mg $C_{14}H_{18}N_4O_3$.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Chế phẩm
Viên nén, viên nén phối hợp với sulfamethoxazol.

VIÊN NÉN COTRIMOXAZOL
Tabellae Cotrimoxazoli

Viên nén cotrimoxazol là viên nén chứa trimethoprim và sulfamethoxazol theo tỷ lệ 1 : 5 theo khối lượng.
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 trimethoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng sulfamethoxazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, từ 93,0 % đến 107,0 % 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: Cloroform - methanol - dimethyl formamid (100 : 10 : 5).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương đương 0,4 g sulfamethoxazol với 20 ml *methanol (TT)* và lọc.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch sulfamethoxazol chuẩn 2 % trong *methanol (TT).*
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch trimethoprim chuẩn 0,4 % trong *methanol (TT).*
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để khô bản mỏng ở nhiệt độ phòng và phun *thuốc thử kali iodobismuthat loãng (TT).* Nếu chưa quan sát được các vết sắc ký, sấy bản mỏng ở 100 °C trong 5 đến 10 min. Trên sắc ký đồ, dung dịch thử cho hai vết chính, một vết tương ứng với vết thu được từ dung dịch đối chiếu (1) và vết kia tương ứng với vết thu được từ dung dịch đối chiếu (2).
B. Trong phần Định lượng, hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Môi trường hòa tan: 900 ml *acid hydrocloric 0,1 M(TT).*
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 60 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với pha động (nếu cần). Tiến hành định lượng trimethoprim và sulfamethoxazol hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký và dung dịch chuẩn như phần Định lượng.
Yêu cầu:
Không ít hơn 70 % (Q) lượng trimethoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.
Không ít hơn 70 % (Q) lượng sulfamethoxazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Trộn 1400 ml *nước*, 400 ml *acetonitril(TT)* và 2,0 ml *triethylamin (TT)* trong một bình dung tích 2000 ml. Để cân bằng ở nhiệt độ phòng, điều chỉnh đến pH 5,9 ± 0,1 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (TT)* hoặc *dung dịch acid acetic 1% (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 2000 ml, lắc đều.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng chính xác trimethoprim chuẩn và sulfamethoxazol chuẩn trong *methanol (TT)* để thu được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ lần lượt là 0,32 mg/ml và 1,6 mg/ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch chuẩn gốc thành 50,0 ml bằng pha động, lắc đều để thu được dung dịch chuẩn có nồng độ trimethoprim và sulfamethoxazol lần lượt là 0,032 mg/ml và 0,16 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 160 mg sulfamethoxazol vào bình định mức 100 ml. Thêm 50 ml *methanol (TT),* siêu âm khoảng 5 min. Để cân bằng ở nhiệt độ phòng, thêm *methanol (TT)* đến vạch, lắc đều, lọc. Hút 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml, thêm pha động đến vạch, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm đến 10 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 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, thứ tự rửa giải lần lượt là trimethoprim rồi đến sulfamethoxazol; hệ số phân giải giữa trimethoprim và sulfamethoxazol không nhỏ hơn 5,0; hệ số đối xứng của các pic trimethoprim và sulfamethoxazol không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trimethoprim và sulfamethoxazol từ các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng trimethoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$ và sulfamethoxazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, 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 $C_{14}H_{18}N_4O_3$ của trimethoprim chuẩn và $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ của sulfamethoxazol chuẩn.

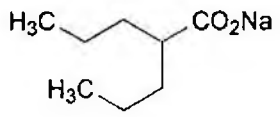
Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
80 mg trimethoprim và 400 mg sulfamethoxazol.

VALPROAT NATRI

Valproas natrii



$C_8H_{15}NaO_2$ P.t.l: 166,2

Valproat natri là 2-propylpentanoat natri, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_8H_{15}NaO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, đa hình, dễ hút ẩm. Rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

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 valproat natri chuẩn.

Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử khác với phổ hồng ngoại của valproat natri chuẩn thì ghi phổ mới bằng cách nhỏ 50 µl dung dịch chế phẩm 10 % trong *methanol (TT)* lên đĩa *kali bromid (TT)*, bốc hơi dung môi trong chân không. Tiến hành đo ngay.

B. *Dung dịch S*: Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong 20 ml *nước cất* trong một bình gạn, thêm 5 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)*, lắc. Để yên hỗn hợp trong 12 h. Sử dụng lớp nước ở dưới.

2 ml dung dịch S phải cho phản ứng của natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được không đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không đậm màu hơn dung dịch màu đối chiếu V_6 (Phụ lục 9.3).

Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *nước*. Thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* làm chỉ thị. Màu của chỉ thị phải thay đổi khi thêm không quá 0,75 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* hay *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hoà tan 0,500 g chế phẩm trong 10 ml *nước*. Thêm 5 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)* và lắc 3 lần mỗi lần với 20 ml *heptan (TT)*. Tập hợp lấy lớp trên và pha loãng thành 100,0 ml bằng *heptan (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg acid valproic chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (có chứa tạp chất K) trong 1,0 ml *heptan (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với *heptan (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột mao quản kích thước (30 m × 0,32 mm) làm bằng silica nung chảy được phủ pha tĩnh *macrogol 20 000 2-nitroterephthalat* (phim dày 0,5 µm).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký.*

Tốc độ dòng: 8 ml/min.

Chương trình nhiệt độ như sau:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 5	80
	5 - 15	80 → 150
	15 - 28,3	150 → 190
	28,3 - 30	190
Buồng tiêm		220
Detector		220

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Thời gian lưu tương đối so với acid valproic (thời gian lưu khoảng 17 min) của tạp chất K khoảng 0,97.

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 K với pic của acid valproic ít nhất là 2,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tạp chất K: Diện tích pic tạp chất K không được lớn hơn 0,15 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,05 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,03 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,03 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid pentanoic (acid valeric).

Tạp chất B: Acid (2*RS*)-2-ethylpentanoic.

Tạp chất C: Acid (2*RS*)-2-(1-methylethyl)pentanoic.

Tạp chất D: Acid 2,2-dipropylpentanoic.

Tạp chất F: 2-propylpentanamid.

Tạp chất G: 2,2-dipropylpentanamid.

Tạp chất I: 2-propylpentanenitril.

Tạp chất J: 2,2-dipropylpentanenitril.

Tạp chất K: Acid (2*RS*)-2-ethyl-2-methylpentanoic.

Tạp chất L: Acid (2*RS*)-2-methylpentanoic.

Clorid

Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Thêm 10 ml *nước* vào 5 ml dung dịch S và tiến hành thử.

Sulfat
Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).
Dùng dung dịch S để thử.

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 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 2,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 105 °C).

Định lượng
Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 25 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 16,62 mg $C_8H_{15}NaO_2$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng

Loại thuốc
Chống động kinh.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN VALPROAT NATRI
Tabellae natrii valproatis

Là viên nén có chứa valproat natri.
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 valproat natri, $C_8H_{15}NaO_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có một pic chính tương ứng với pic của valproat natri trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.
B. Lắc một lượng bột viên đã nghiền nhỏ có chứa khoảng 0,25 g valproat natri với 3 ml *nước*, ly tâm. Lấy 2 ml dung dịch trong phía trên thêm 0,5 ml *dung dịch cobalt nitrat 10 % (TT)*. Tủa màu tím tạo thành và tan được trong *dichloromethan (TT)*.

Độ hoà tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hoà tan: 900 ml *đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT)*.
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và các điều kiện sắc ký như phần Định lượng.
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, hút dịch hòa tan, lọc và pha loãng dịch lọc bằng *đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT)* để được dung dịch có nồng độ valproat natri 0,02 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch valproat natri chuẩn trong *đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT)* nồng độ 0,02 mg/ml.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng valproat natri, $C_8H_{15}NaO_2$, 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: *Dung dịch kali dihydrophosphat 0,32 % đã được chỉnh tới pH 3,0 bằng acid phosphoric - acetonitril* (45 : 55).
Dung dịch chuẩn: Dung dịch valproat natri trong pha động có nồng độ 0,5 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 đương với 100 mg valproat natri vào bình định mức 200 ml, thêm 160 ml pha động, lắc siêu âm để hòa tan. Để nguội, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mn) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic valproat natri không được lớn hơn 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic valproat natri từ các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng valproat natri, $C_8H_{15}NaO_2$, có trong viên từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_8H_{15}NaO_2$ của valproat natri chuẩn.

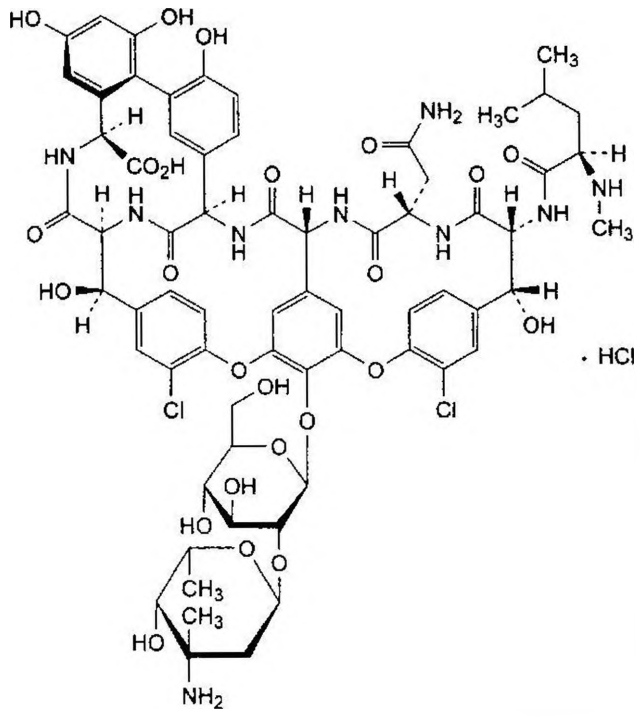
Bảo quản
Trong bao bì kín, nơi khô mát.

Loại thuốc
Thuốc chống động kinh.

Hàm lượng thường dùng
200 mg, 300 mg, 500 mg.

VANCOMYCIN HYDROCLORID

Vancomycini hydrochloridum



$C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$. HCl P.t.l: 1486,0

Vancomycin hydroclorid là muối hydroclorid của hỗn hợp các glycopeptid có liên quan với nhau, chủ yếu dưới dạng mono hydroclorid của (3*S*,6*R*,7*R*,22*R*,23*S*,26*S*,*aS*,36*R*,38a*R*)-3-(2-amino-2-oxoethyl)-44-[[2-*O*-3-amino-2,3,6-trideoxy-3-*C*-methyl-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-10,19-dicloro-7,22,28,30,32-pentahydroxy-6-[[(2*R*)-4-methyl-2-(methylamino)-pentanoyl]amino]-2,5,24,38,39-pentaoxo-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-tetradecahydro-22*H*-8,11,18,21-dietheno-23,36-(iminomethano)-13,16:31,35-dime-theno-1*H*,13*H*-[1,6,9]oxadiazacyclohexadecino[4,5*m*][10,2,16]benzoxadiaza-cyclotetracosin-26-carboxylic acid (vancomycin B).

Vancomycin hydroclorid được điều chế từ một số loài *Amycolaptosis orientalis* hoặc bằng phương pháp khác. Hoạt lực không được ít hơn 1050 IU/mg, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng, dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Trong phần Vancomycin B, thời gian lưu của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1) tương đương với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch trên đo ở bước sóng 450 nm không được lớn hơn 0,10.

pH

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. pH của dung dịch phải từ 2,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Vancomycin B

Không được ít hơn 93,0 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Thêm 1996 ml nước vào 4,0 ml *triethylamin (TT)* và chỉnh đến pH 3,2 bằng *acid phosphoric (TT)*. Lấy 920 ml dung dịch vừa pha, thêm 10 ml *tetrahydrofuran (TT)* và 70 ml *acetonitril (TT)*.

Pha động B: Thêm 1996 ml *nước* vào 4,0 ml *triethylamin (TT)* và chỉnh đến pH 3,2 bằng *acid phosphoric (TT)*. Lấy 700 ml dung dịch vừa pha, thêm 10 ml *tetrahydrofuran (TT)* và 290 ml *acetonitril (TT)*.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch thử (3): Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử (2) thành 20,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5,0 mg vancomycin hydroclorid chuẩn trong 4 ml *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Đun nóng ở 65 °C trong 24 h. Để nguội.

Dùng các dung dịch này trong vòng 4 h sau khi pha chế.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại đặt bước sóng ở 280 nm.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Rửa giải cột khởi đầu với pha động A. Sau 13 min, tiến hành rửa giải gradient tăng dần nồng độ pha động B khoảng 11 % (tt/tt) cho mỗi phút. Cuối cùng, rửa giải cột trong 4 min, bằng pha động B.

Tiêm dung dịch thử (3). Phép thử chỉ có giá trị khi pic chính trong sắc ký đồ thu được có giá trị tỉ số giữa tín hiệu và nhiễu đường nền nhỏ nhất là 5. Tiêm dung dịch thử (2). Phép thử này chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic vancomycin tối đa là 1,6. Tiêm dung dịch đối chiếu. Phép thử này chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa 2 pic chính ít nhất là 5,0. Tiêm dung dịch thử (1).

Tính kết quả hàm lượng phần trăm vancomycin B hydroclorid theo công thức sau:

$$\frac{A_b \times 100}{A_b + (A_t/25)}$$

Trong đó:
A_b là diện tích pic vancomycin B trong sắc ký đồ của dung dịch thử (2).
A_t là tổng diện tích tất cả các pic tạp chất trong sắc ký đồ của dung dịch thử (1).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3), như mô tả trong phần Vancomycin B.
Tiêm riêng rẽ dung dịch thử (1), dung dịch thử (2) và dung dịch thử (3).
Tính hàm lượng phần trăm cho mỗi tạp chất bằng công thức sau:

$$\frac{(A_i/25)\times 100}{A_b + (A_t/25)}$$

Trong đó:
A_i là diện tích pic của tạp chất trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1);
A_b là diện tích pic vancomycin B trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (2);
A_t là tổng diện tích tất cả các pic tạp chất trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1).
Hàm lượng các chất không phải là các tạp chất như mô tả phải lớn hơn 4,0 % và hàm lượng tạp chất toàn phần không được nhiều hơn 7,0 %. Không tính đến những pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch thử (3).

Kim loại nặng
Không được quá 30 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Dùng 1,0 g chế phẩm thử theo phương pháp 3. Dùng 3,0 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,5 g chế phẩm.

Tro sulfat
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.9).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Thử vô khuẩn
Nếu chế phẩm dự định dùng làm nguyên liệu để bào chế thuốc tiêm mà không có giai đoạn tiệt khuẩn trong qui trình sản xuất, chế phẩm phải đạt chỉ tiêu về độ vô khuẩn (Phụ lục 15.4).

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,25 EU/mg (Phụ lục 13.2). Nếu dự định dùng làm nguyên liệu để bào chế thuốc tiêm phân liều mà không có giai đoạn loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thích hợp trong qui trình sản xuất, chế phẩm phải đạt chỉ tiêu về nội độc tố vi khuẩn.

Định lượng
Tiến hành theo phương pháp xác định hoạt lực kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật (Phụ lục 13.9). Dùng vancomycin hydroclorid chuẩn làm chất đối chiếu.

Bảo quản
Trong chai lọ kín, tránh ánh sáng. Nếu đã được tiệt trùng trước, phải bảo quản trong chai lọ kín và vô trùng.

Nhãn
Nhãn ghi rõ chế phẩm đã được tiệt trùng, không có nội độc tố vi khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, thuốc nang.

BỘT PHA TIÊM VANCOMYCIN
Vancomycini pulvis ad injectionem

Là bột vô khuẩn của vancomycin hydroclorid có thể có thêm các tá dược và được đóng trong lọ nút kín.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu chung trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng vancomycin, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột trắng hoặc gần như trắng.

Định tính
A. Trong mục Vancomycin B, pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
B. Chế phẩm cho phản ứng định tính (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong của dung dịch
Dung dịch 10 % chế phẩm phải trong (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch này ở bước sóng 450 nm không được lớn hơn 0,10.

pH
Dung dịch 5 % chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* có pH từ 2,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Vancomycin B
Không ít hơn 88,0 %.
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch A: Thêm 1996 ml *nước* vào 4,0 ml *triethylamin (TT)* và chỉnh đến pH 3,2 với *acid phosphoric (TT).*

Pha động A: Dung dịch A - acetonitril - tetrahydrofuran (920 : 70 : 10).
Pha động B: Dung dịch A - acetonitril - tetrahydrofuran (700 : 290 : 10).
Dung dịch thử (1): Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương 50 000 IU vancomycin trong pha động A và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng pha động A.
Dung dịch thử (3): Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử (2) thành 20,0 ml bằng pha động A.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5,0 mg vancomycin hydroclorid chuẩn trong 10 ml *nước*. Đun nóng ở 65 °C trong 24 h, để nguội.
Dùng các dung dịch này trong vòng 4 h sau khi pha chế.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl silicagel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 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)	Ghi chú
0 - 13	100	0	Đẳng dòng
13 - 21	100 → 0	0 → 100	Gradient tuyến tính
21 - 25	0	100	Đẳng dòng
25 - 35	100	0	Cân bằng lại cột

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiêm dung dịch thử (3), phép thử chỉ có giá trị khi pic chính thu được trên sắc ký đồ có tỉ số giữa tín hiệu và nhiễu đường nền ít nhất là 5. Tiêm dung dịch thử (2), phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic vancomycin không lớn hơn 1,6. Tiêm dung dịch đối chiếu, phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa 2 pic chính ít nhất là 5,0.
Tiêm dung dịch thử (1).
Tính hàm lượng phần trăm vancomycin B theo công thức sau:

$$\frac{(A_b \times 100)}{A_b + (A_t / 25)}$$

Trong đó:
A_b là diện tích pic vancomycin B trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2);
A_t là tổng diện tích tất cả các pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1).

Tạp chất liên quan
Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả trong mục Vancomycin B.
Tiêm riêng rẽ dung dịch thử (1), dung dịch thử (2) và dung dịch thử (3).
Tính hàm lượng phần trăm cho mỗi tạp chất bằng công thức sau:

$$\frac{(A_i / 25) \times 100)}{A_b + (A_t / 25)}$$

Trong đó:
A_i là diện tích pic của từng tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1);
A_b là diện tích pic vancomycin B trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2);
A_t là tổng diện tích tất cả các pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1).
Hàm lượng của từng tạp không được lớn hơn 4,0 % và tổng hàm lượng của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 12,0 %. Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (3).

Nước
Không quá 5,0% (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,5 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn
Hòa tan một lượng chế phẩm với *dung dịch đệm tris-clorid pH 7,4 pha trong nước BET* để thu được dung dịch có nồng độ vancomycin 1000 IU/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 2,5 EU /ml. Tiến hành thử nghiệm sử dụng độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử (Phụ lục 13.2).

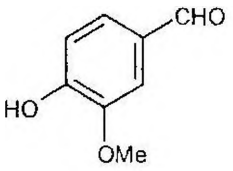
Định lượng
Cân 20 lọ, xác định khối lượng trung bình của bột thuốc trong lọ và trộn đều. Tiến hành định lượng hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật (Phụ lục 13.9).

Bảo quản
Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
0,5 g; 1 g.

VANILIN
Vanilinum



$C_8H_8O_3$ P.t.l: 152,1

Vanilin là 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyd, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_8H_8O_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột tinh thể hay tinh thể hình kim, màu trắng hay vàng nhạt. Khó tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 % và methanol, tan trong các 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. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của vanilin chuẩn.
B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 81 °C đến 84 °C (Phụ lục 6.7).
C. Trong phần Tạp chất liên quan, quan sát bản mỏng dưới ánh sáng thường sau khi phun thuốc thử hiện màu, vết chính của dung dịch thử (2) phải có vị trí, màu sắc và kích thước giống với vết chính của dung dịch đối chiếu (1).
D. Thêm 0,2 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)* vào 5 ml dung dịch bão hòa chế phẩm, màu xanh lam xuất hiện. Đun nóng đến 80 °C, dung dịch trở nên nâu. Để nguội, có tủa trắng tạo thành.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (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 N6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan
Không được quá 0,5 %.
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254} *(TT)*.
Dung môi khai triển: *Acid acetic khan - methanol - methylen clorid* (0,5 : 1 : 98,5).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml bằng *methanol (TT)*.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg vanilin chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml bằng *methanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử (1) thành 100 ml bằng *methanol (TT)*.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai trong bình không bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được 10 cm. Để khô bản mỏng trong luồng khí lạnh. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào của dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết của dung dịch đối chiếu (2). Phun *dung dịch dinitrophenylhydrazin-aceto-hydrocloric (TT)* và quan sát dưới ánh sáng thường: Bất kỳ vết phụ nào của dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết của dung dịch đối chiếu (2).

Phản ứng với acid sulfuric
Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml *acid sulfuric (TT)*. Sau 5 min, dung dịch không được đậm màu hơn màu của hỗn hợp gồm 4,9 ml dung dịch gốc màu vàng và 0,1 ml dung dịch gốc màu đỏ hoặc hỗn hợp gồm 4,9 ml dung dịch gốc màu đỏ và 0,1 ml dung dịch gốc màu vàng và 0,1 ml dung dịch gốc màu xanh (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; trong bình hút ẩm; 4 h).

Tro sulfat
Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 2,0 g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 0,120 g chế phẩm trong 20 ml *ethanol 96 % (TT)* và thêm 60 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 15,21 mg $C_8H_8O_3$.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Tá dược tạo mùi.

VASELIN
Vaselinum album

Vaselin là một hỗn hợp các hydrocarbon lấy từ dầu mỏ, đã được tinh chế và tẩy màu.

Tính chất
Vaselin là một chất nhờn quánh mà độ đặc loãng tuỳ thuộc vào nhiệt độ của môi trường, màu trắng ngà, lớp mỏng thì trong suốt hầu như không màu, có huỳnh quang nhẹ dưới ánh sáng ban ngày khi ở trạng thái tan chảy. Chế phẩm gần như khan.
Tan chảy ở nhiệt độ 36 °C đến 60 °C. Ở trạng thái tan chảy có thể hòa trộn theo mọi tỷ lệ với methylen clorid.
Hầu như không tan trong nước và ethanol, tan trong cloroform, ether. Các dung dịch vaselin có thể đục lờ.

Định tính
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm, xác định dưới dạng màng mỏng trên một phiến kính halogenid, phải có các cực đại hấp thụ ở các bước sóng 2950 cm^{-1}, 2920 cm^{-1}, 2850 cm^{-1}, 1460 cm^{-1}, 1375 cm^{-1}, 725 cm^{-1} và 715 cm^{-1}. Để đo cần phải làm một màng mỏng trên một phiến kính halogenid sao cho độ truyền qua ở 2915 cm^{-1} là 5 %.
B. Làm tan chảy 2 g chế phẩm để được một pha đồng nhất, thêm 2 ml *nước* và 0,2 ml *dung dịch iod 0,1 N*. Đun nóng cho đến khi nhận được hai pha lỏng và lắc đều. Sau khi để nguội lớp ở trên đặc lại và có màu tím hồng.

Tính đồng nhất
Duy trì ở nhiệt độ 20 °C, tức là dưới điểm chảy của chế phẩm trong 1 h, chế phẩm vẫn ở trạng thái đồng nhất.

Giới hạn acid
Thêm 20 ml *nước* sôi vào 10 g chế phẩm và lắc thật mạnh trong 1 min. Để nguội và gạn lấy lớp nước. Thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* vào 10 ml nước vừa gạn ra, dung dịch không màu. Màu của chỉ thị phải chuyển sang hồng khi thêm không quá 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*.

Chất dễ carbon hóa
Cho 0,5 g chế phẩm vào một ống nghiệm có nút mài. Thêm 20,0 ml *acid sulfuric (TT)*. Đun cách thủy trong 10 min, cứ 2 min lắc một lần khoảng 5 s. Để nguội rồi rót sang một bình gạn thật khô. Để yên 10 min. Rút lấy lớp dưới và lọc nếu cần qua phễu xốp số 4. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng từ 400 nm đến 450 nm dùng *acid sulfuric (TT)* làm mẫu trắng. Độ hấp thụ không được lớn hơn 0,40.

Độ hấp thụ
Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *hexan (TT)* và pha loãng thành 200,0 ml với cùng dung môi. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng từ 250 nm đến 275 nm và từ 300 nm đến 350 nm, độ hấp thụ lần lượt không được quá 0,20 và 0,05.

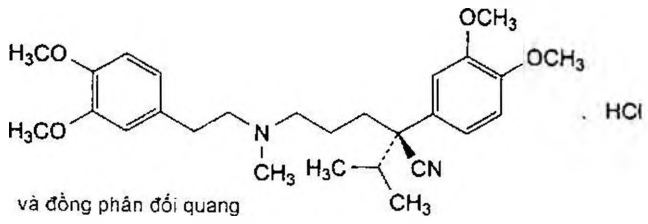
Chỉ số xà phòng hóa
Không được lớn hơn 2 (Phụ lục 7.7).
Dùng 2,00 g chế phẩm.

Tro sulfat
Không được quá 0,03 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 1).
Dùng 4,0 g chế phẩm.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, ở chỗ mát.

Loại thuốc
Tá dược.

VERAPAMIL HYDROCLORID
Verapamili hydrochloridum



$C_{27}H_{38}N_2O_4.HCl$ P.t.l: 491,1

Verapamil hydroclorid là (2*RS*)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl](methyl)amino]-2-(1-methylethyl)pentannitril hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{27}H_{38}N_2O_4.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng.
Tan trong nước, dễ tan trong methanol, hơi tan trong ethanol 96 %.
Nhiệt độ nóng chảy khoảng 144 °C.

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 verapamil hydroclorid chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dưới dạng đĩa nén.
B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1)
Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung dịch acid. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M*. Đo phổ hấp thụ tử ngoại trong khoảng từ 210 nm đến 340 nm, dung dịch phải cho hai cực đại hấp thụ ở 229 nm và 278 nm và vai hấp thụ ở 282 nm. Tỉ lệ độ hấp thụ ở hai bước sóng cực đại (A_{278}/A_{229}) phải từ 0,35 đến 0,39.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel F_{254}.
Dung môi khai triển: Diethylamin - cyclohexan (15 : 85)
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg verapamil hydroclorid chuẩn trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg papaverin hydroclorid chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5 ml với dung dịch đối chiếu (1).
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm, lấy bản sắc ký ra và để khô ngoài không khí. Kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được 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 và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ ràng.
D. Chế phẩm phải cho phản ứng (B) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan bằng cách đun nóng nhẹ 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20,0 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
Từ 4,5 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).
Xác định trên dung dịch S.

Góc quay cực
Góc quay cực (Phụ lục 6.4) của dung dịch S từ -0,10° đến +0,10°.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Hòa tan 6,97 g *dikali hydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh pH tới 7,2 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha động B: Acetonitril (TT).
Dung môi pha mẫu: Hỗn hợp *pha động A - pha động B* (63 : 37)
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg verapamil hydroclorid chuẩn, 5 mg tạp chất I chuẩn của verapamil và 5 mg tạp chất M chuẩn của verapamil trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch này thành 10 ml với dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với dung môi pha mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml với dung môi pha mẫu.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *end-capped palmitamidopropylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 µm).
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 278 nm.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Cân bằng cột bằng hỗn hợp pha động A - pha động B (63 : 37) trong khoảng 60 min.
Tiến hành sắc ký với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 22	63	37
22 - 27	63 → 35	37 → 65
27 - 35	35	65
35 - 36	35 → 63	65 → 37
36 - 50	63	37

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), thời gian lưu của verapamil khoảng 16 min, của tạp chất I khoảng 21 min và tạp chất M khoảng 32 min (gấp đôi thời gian lưu của verapamil).
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa hai pic verapamil và tạp chất I không được nhỏ hơn 5,0 và tạp chất M phải được rửa giải ra khỏi cột sắc ký.
Tiến hành sắc ký lần lượt với mẫu trắng là hỗn hợp pha động A - pha động B (63 : 37), dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch thử.
Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào khác với pic chính và khác với các pic thu được trên sắc ký đồ của mẫu trắng không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %); tổng diện tích các pic này không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %); bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,01 %).

Kim loại nặng
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 3. Dùng 1 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, 105 °C).

Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

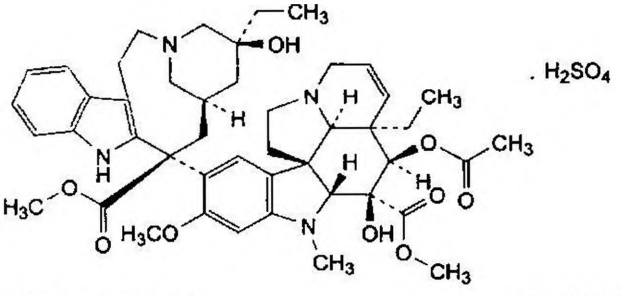
Định lượng
Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 50 ml *ethanol (TT)*, thêm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tiêu thụ giữa hai điểm uốn của đường chuẩn độ.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 49,11 mg $C_{27}H_{38}N_2O_4.HCl$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chẹn kênh calci, chống loạn nhịp, chống đau thắt ngực, điều trị tăng huyết áp.

Chế phẩm
Viên nén.

VINBLASTIN SULFAT
Vinblastini sulfas



$C_{46}H_{58}N_4O_9.H_2SO_4$ P.t.l: 909,0

Vinblastin sulfat là methyl (3a*R*,4*R*,5*S*, 5a*R*,10b*R*, 13a*R*)-4-(acetyloxy)-3a-ethyl-9-[(5*S*,7*R*,9*S*)-5-ethyl-5-hydroxy-9-(methoxycarbonyl)-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2*H*-3,7-methanoazacycloundecino[5,4-*b*]indol-9-yl]-5-hydroxy-8-methoxy-6-methyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazol-5-carboxylat sulfat, phải chứa từ 95,0 % đến 104,0 % $C_{46}H_{58}N_4O_9.H_2SO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng nhạt, rất dễ hút ẩm.
Dễ tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của vinblastin sulfat chuẩn.
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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu V_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

pH

Pha loãng 3 ml dung dịch S thành 10 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)*, dung dịch thu được phải có pH từ 3,5 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử: Diện tích của bất kỳ pic phụ nào đều không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).
Tổng diện tích của các pic phụ không lớn hơn 2,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (5,0 %) và bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 15,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,050 g; chân không; 105 °C; 2 h).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Methanol - dung dịch diethylamin 1,5 % (tt/tt)* đã được điều chỉnh đến pH 7,5 bằng *acid phosphoric - acetonitril* (50 : 38 : 12).
Dung dịch thử: Pha loãng 1,0 ml dung dịch S thành 5,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg vinblastin sulfat chuẩn trong *nước* để được 5,0 ml.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 50,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 20,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 1,0 mg vincristin sulfat chuẩn trong 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1).
Bảo quản các dung dịch trên trong nước đá trước khi dùng.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm) (cột Zorbax C8 là thích hợp).
Cột bảo vệ được nhồi silica gel thích hợp nằm giữa buồng tiêm và cột phân tích.
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 262 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic tương ứng với vinblastin.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa các pic tương ứng với vincristin và vinblastin ít nhất là 4 và tỷ số giữa tín hiệu và nhiễu đường nền của pic trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) ít nhất là 5.
Tính hàm lượng phần trăm của $C_{46}H_{58}N_4O_9.H_2SO_4$ dựa theo diện tích của pic chính của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của vinblastin sulfat chuẩn.

Thử vô khuẩn

Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm phân liều mà không tiến hành tiệt khuẩn nữa thì phải đáp ứng phép thử này (Phụ lục 13.7).

Bảo quản

Trong bình thủy tinh kín, tránh ánh sáng và bảo quản ở nhiệt độ không quá -20 °C. Nếu chế phẩm là vô khuẩn thì phải đựng trong bình thủy tinh vô khuẩn, đậy thật kín để tránh nhiễm vi khuẩn. Trên nhãn cần ghi rõ chế phẩm là vô khuẩn hay không.

Loại thuốc

Chống ung thư.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM VINBLASTIN SULFAT

Vinblastini sulfatis pro Injectione

Bột pha tiêm vinblastin sulfat là bột vô khuẩn vinblastin sulfat và tá dược (nếu có) đóng trong lọ thủy tinh kín, vô trùng.
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 vinblastin sulfat, $C_{46}H_{58}N_4O_9.H_2SO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột màu trắng.

Định tính
A. Trong phần Tạp chất liên quan, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (1) phải tương đương với thời gian lưu của pic vinblastin sulfat trên sắc ký đồ của dung dịch (3).
B. Lấy một lượng chế phẩm tương đương khoảng 1 mg vinblastin sulfat cho vào ống nghiệm, thêm 0,2 ml *dung dịch vanilin 1 % trong acid hydrocloric đậm đặc (TT)* vừa mới pha, sẽ xuất hiện màu hồng sau khoảng 1 min (phản biệt với vincristin sulfat).
C. Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương khoảng 5 mg vinblastin sulfat trong 2 ml nước, dung dịch cho phản ứng của sulfat (Phụ lục 8.1).

pH
Hòa tan một lượng chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* để được dung dịch có nồng độ vinblastin sulfat khan 0,15 %. pH của dung dịch phải từ 3,5 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 10,0 EU/mg vinblastin sulfat (Phụ lục 13.2).

Độ trong của dung dịch
Hòa tan bột thuốc trong một lọ chế phẩm với 10 ml *nước không có carbon dioxyd* (TT), dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp của 12 thể tích *acetonitril (TT)*, 38 thể tích *dung dịch diethylamin 1,5 % (tt/tt)* được điều chỉnh tới pH 7,5 bằng *acid phosphoric (TT)* và 50 thể tích *methanol (TT)*.
Dung dịch (1): Hòa tan chế phẩm trong *nước* để được dung dịch vinblastin sulfat khan 0,1 %.
Dung dịch (2): Dung dịch có chứa 0,10 % vinblastin sulfat chuẩn và 0,10 % vincristin sulfat chuẩn trong *nước*.
Dung dịch (3): Dung dịch vinblastin sulfat chuẩn 0,10 % trong *nước*.
Dung dịch (4): Dung dịch vinblastin sulfat chuẩn 0,0020 % trong *nước*.
Dung dịch (5): Dung dịch vinblastin sulfat chuẩn 0,00010 % trong *nước*.
Tất cả các dung dịch trên phải để lạnh trong nước đá trước khi sử dụng.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm) (cột Zorbax C8 là thích hợp).
Cột bảo vệ được nhồi silica gel thích hợp đặt ở giữa hệ thống bơm và bộ phận tiêm mẫu.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 262 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic vinblastin và pic vincristin trên sắc ký đồ của dung dịch (2) ít nhất là 4 và tỷ số giữa tín hiệu trên nhiễu của pic trên sắc ký đồ của dung dịch (5) ít nhất là 5.
Tiến hành sắc ký với dung dịch (1) trong khoảng thời gian bằng 3 lần thời gian lưu của pic vinblastin. Trên sắc ký đồ của dung dịch (1), diện tích của bất kỳ pic phụ nào cũng không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (4) (2 %) và tổng diện tích các pic phụ không lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (4) (5 %). Loại bỏ bất kỳ pic nào có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (5) (0,1 %).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 17,0 % (Phụ lục 9.6).
(60 °C, áp suất không quá 0,7 kPa, 16 h).

Độ đồng đều hàm lượng
Từ kết quả thu được trong phần Định lượng, hàm lượng vinblastin sulfat, $C_{46}H_{58}N_4O_9.H_2SO_4$ trong mỗi lọ phải từ 90,0 % đến 110,0 % của hàm lượng trung bình và không quá 1 lọ trong số 10 lọ định lượng có hàm lượng từ 80,0 % đến 120,0 % của hàm lượng trung bình.

Định lượng
Hòa tan bột thuốc trong một lọ chế phẩm với một thể tích *methanol (TT)* thích hợp để được dung dịch có nồng độ khoảng 0,004 % vinblastin sulfat khan. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 267 nm, dùng mẫu trắng là *methanol (TT)*.
Tính hàm lượng của vinblastin sulfat, $C_{46}H_{58}N_4O_9.H_2SO_4$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 185 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 267 nm hoặc tiến hành song song với dung dịch chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng điều kiện.
Thực hiện như vậy trên 9 lọ nữa. Hàm lượng vinblastin sulfat, $C_{46}H_{58}N_4O_9.H_2SO_4$, trong chế phẩm được tính theo hàm lượng trung bình từ 10 kết quả định lượng trên.

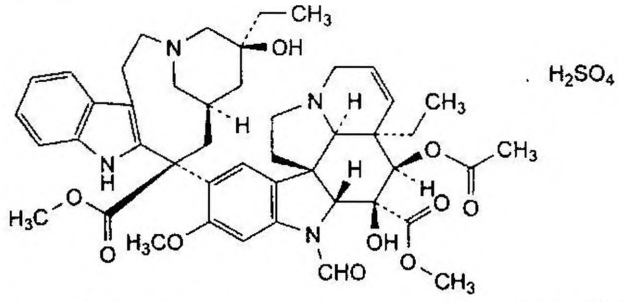
Bảo quản
Nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Loại thuốc
Điều trị ung thư.

Hàm lượng thường dùng
10 mg.

VINCRISTIN SULFAT

Vincristini sulfas



$C_{46}H_{56}N_4O_{10}.H_2SO_4$ P.t.l: 923,1

Vincristin sulfat là methyl (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*) -4-(acetyloxy)-3aethyl-9-[(5*S*,7*R*,9*S*)-5-ethyl-5-hydroxy-9-(methoxycarbonyl)-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2*H*-3,7-methanoazacycloundecino[5,4-*b*]indol-9-yl]-6-formyl-5-hydroxy-8-methoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazol-5-carboxylat sulfat, phải chứa từ 95,0 % đến 104,0 % $C_{46}H_{56}N_4O_{10}.H_2SO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng nhạt, rất dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước, 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 đối chiếu của vincristin sulfat chuẩn.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng cùng dung môi. Dung dịch S được bảo quản trong nước đá để tiến hành phép thử Tạp chất liên quan.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu V_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

pH

Pha loãng 2 ml dung dịch S thành 10 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)*, dung dịch thu được phải có pH từ 3,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: *Dung dịch diethylamin 1,5 % (tt/tt)* đã được điều chỉnh đến pH 7,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha động B: *Methanol (TT)*.

Dung dịch thử: Pha loãng 1,0 ml dung dịch S thành 5,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg vincristin sulfat chuẩn trong *nước* để được 5,0 ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 20,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 1,0 mg vinblastin sulfat chuẩn trong 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1).

Bảo quản các dung dịch trên trong nước đá trước khi dùng.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm) (cột Zorbax C8 là thích hợp).

Tiến cột được nhồi pha tĩnh B.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 297 nm.

Tốc độ dòng: 2 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 - 12	38	62
12 - 27	38 → 8	62 → 92
27 - 29	8 → 38	92 → 62
29 - 34	38	62

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic vincristin và vinblastin ít nhất là 4.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào đều không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).

Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 2,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (5,0 %).

Bỏ qua các pic phụ có diện tích nhỏ hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 12,0 % (Phụ lục 9.6).

(0,0500 g; chân không; 105 °C; 2 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, với những thay đổi như sau:

Pha động: *Methanol - dung dịch diethylamin 1,5 % (tt/tt)* đã được điều chỉnh đến pH 7,5 bằng *acid phosphoric* (7 : 3).

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{46}H_{56}N_4O_{10}.H_2SO_4$ theo diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng đã biết của vincristin sulfat chuẩn.

Thử vô khuẩn

Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm phân liều mà không tiến hành tiệt khuẩn nữa thì phải đáp ứng phép thử này (Phụ lục 13.7).

Bảo quản

Trong bình thủy tinh kín, tránh ánh sáng và bảo quản ở nhiệt độ không quá -20 °C. Nếu chế phẩm là vô khuẩn thì

phải đựng trong bình thủy tinh vô khuẩn, đậy thật kín để tránh nhiễm vi khuẩn. Trên nhãn cần ghi rõ chế phẩm là vô khuẩn hay không.

Loại thuốc
Chống ung thư.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

BỘT PHA TIÊM VINCRISTIN SULFAT
Vincristini sulfatis pro Injectione

Bột pha tiêm vincristin sulfat là bột vô khuẩn vincristin sulfat đóng trong lọ thủy tinh kín, vô trùng. Có thể có tá dược.
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 vincristin sulfat, $C_{46}H_{56}N_4O_{10}.H_2SO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất
Bột màu trắng.

Định tính
A. Trong phần Tạp chất liên quan, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (1) phải có cùng thời gian lưu với pic vincristin sulfat trên sắc ký đồ của dung dịch (3).
B. Lắc một lượng chế phẩm tương đương khoảng 1 mg vincristin sulfat khan với 3 ml *cloroform (TT)*, lọc và rửa giấy lọc với 2 ml *cloroform (TT)*. Tập hợp dịch lọc và dịch rửa, làm bay hơi cloroform đến cắn ở nhiệt độ khoảng 40 °C. Thêm 0,2 ml *dung dịch vanilin 1 % trong acid hydrocloric đậm đặc (TT)* mới pha vào cắn, sẽ xuất hiện màu cam sau khoảng 1 min (phân biệt với vinblastin sulfat).

Độ trong của dung dịch
Hòa tan bột thuốc trong một lọ chế phẩm với 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2).

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 100,0 EU/mg vincristin sulfat (Phụ lục 13.2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp của 30 thể tích *dung dịch diethylamin 1,5 % (tt/tt)* được điều chỉnh tới pH 7,5 bằng *acid phosphoric (TT)* và 70 thể tích *methanol (TT)*.
Dung dịch (1): Hòa tan chế phẩm trong *nước* để được dung dịch 0,10 % vincristin sulfat khan.
Dung dịch (2): Dung dịch có chứa 0,10 % vincristin sulfat chuẩn và 0,10 % vinblastin sulfat chuẩn trong *nước*.
Dung dịch (3): Dung dịch vincristin sulfat chuẩn 0,10 % trong *nước*.
Dung dịch (4): Dung dịch vincristin sulfat chuẩn 0,0020 % trong *nước*.
Dung dịch (5): Dung dịch vincristin sulfat chuẩn 0,00010 % trong *nước*.
Tất cả các dung dịch trên phải để lạnh trong nước đá trước khi sử dụng.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm) (cột Zorbax C8 là thích hợp).
Cột bảo vệ được nhồi silica gel thích hợp đặt ở giữa hệ thống bơm và bộ phận tiêm mẫu.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 297 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic vincristin và pic vinblastin trên sắc ký đồ của dung dịch (2) ít nhất là 4 và tỷ số giữa tín hiệu trên nhiễu của pic trên sắc ký đồ của dung dịch (5) ít nhất là 10.
Tiến hành sắc ký với dung dịch (1) trong khoảng thời gian bằng 3 lần thời gian lưu của pic vincristin.
Trên sắc ký đồ của dung dịch (1), diện tích của bất kỳ pic phụ nào cũng không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (4) (2 %) và tổng diện tích các pic phụ không lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (4) (5 %). Loại bỏ bất kỳ pic nào có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (5) (0,1 %).

Độ đồng đều hàm lượng
Từ kết quả thu được trong phần Định lượng, hàm lượng vincristin sulfat, $C_{46}H_{56}N_4O_{10}.H_2SO_4$ trong mỗi lọ phải từ 90,0 % đến 110,0 % của hàm lượng trung bình và không quá 1 lọ trong số 10 lọ định lượng có hàm lượng từ 80,0 % đến 120,0 % của hàm lượng trung bình.

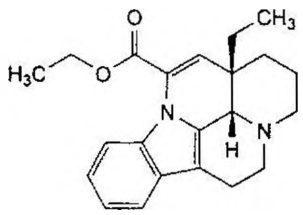
Định lượng
Hòa tan bột thuốc trong một lọ chế phẩm với một thể tích *methanol (TT)* thích hợp để thu được dung dịch vincristin sulfat khan có nồng độ khoảng 0,005 %. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 297 nm, dùng mẫu trắng là *methanol (TT)*.
Tính hàm lượng vincristin sulfat, $C_{46}H_{56}N_4O_{10}.H_2SO_4$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 177 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 297 nm hoặc tiến hành song song với dung dịch vincristin sulfat chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng điều kiện.
Thực hiện như vậy trên 9 lọ nữa. Hàm lượng vincristin sulfat, $C_{46}H_{56}N_4O_{10}.H_2SO_4$, trong chế phẩm được tính theo hàm lượng trung bình từ 10 kết quả định lượng trên.

Bảo quản
Nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Loại thuốc
Điều trị ung thư.

Hàm lượng thường dùng
1 mg.

VINPOCETIN
Vinpocetinum



$C_{22}H_{26}N_2O_2$ P.t.l: 350,5

Vinpocetin là ethyl (13a*S*,13b*S*)-13a-ethyl-2,3,5,6,13a,13b-hexahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*]pyrido[3,2,1-*ij*][1,5] naphthyridin-12-carboxylat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{22}H_{26}N_2O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc vàng nhạt.
Thực tế không tan trong nước, tan trong methylen clorid, khó tan trong ethanol khan.

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 vinpocetin chuẩn.
B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

Góc quay cực riêng
Từ +127° đến +134°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hoà tan 0,25 g chế phẩm trong *dimethylformamid (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).
Pha động: Dung dịch amoni acetat 1,54 % - acetonitril (45 : 55).
Dung dịch thử: Hoà tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động 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 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hoà tan 5,0 mg tạp chất B chuẩn của vinpocetin, 6,0 mg tạp chất A chuẩn của vinpocetin, 5,0 mg tạp chất C chuẩn của vinpocetin và 5,0 mg tạp chất D chuẩn của vinpocetin trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 20,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 280 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 15 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của vinpocetin.
Thời gian lưu tương đối so với vinpocetin (thời gian lưu khoảng 16 min): tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất D khoảng 0,68; tạp chất B khoảng 0,75; tạp chất C khoảng 0,83.
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 D với pic của tạp chất B ít nhất là 2,0.
Giới hạn:
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,6 %).
Tạp chất B, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).
Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %).
Các tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic vinpocetin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,10 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích pic vinpocetin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,0 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic vinpocetin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0.05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Ethyl (12*S*,13a*S*,13b*S*)-13a-ethyl-12-hydroxy-2,3,5,6,12,13,13a,13b-octahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*]pyrido[3,2,1-*ij*][1,5]naphthyridin-12-carboxylat (ethyl vincaminat),
Tạp chất B: Methyl (13a*S*,13b*S*)-13a-ethyl-2,3,5,6,13a,13b-hexahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*]pyrido[3,2,1-ij][1,5] naphthyridin-12-carboxylat (apovincamin),
Tạp chất C: Ethyl (13a*S*,13b*S*)-13a-ethyl-10-methoxy-2,3,5,6,13a,13b-hexahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*]pyrido[3,2,1-*ij*][1,5]naphthyridin-12-carboxylat (methoxyvinpocetin),
Tạp chất D: Ethyl (12*RS*,13a*RS*,13b*RS*)-13a-ethyl-2,3,5,6,12,13,13a,13b-octahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*]pyrido[3,2,1-*ij*][1,5]naphthyridin-12-carboxylat (dihydrovinpocetin).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 100 °C, chân không, 3 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 50 ml hỗn hợp đồng thể tích của *anhydrid acetic (TT)* và *acid acetic khan (TT)*.

Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 35,05 mg $C_{22}H_{26}N_2O_2$.

Bảo quản
Trong bao bì kín.

Loại thuốc
Giãn mạch.

Chế phẩm
Viên nén, nang.

VIÊN NÉN VINPOCETIN
Tabellae Vinpocetini

Là viên nén chứa vinpocetin.
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 vinpocetin, $C_{22}H_{26}N_2O_2$, 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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: Toluen - ethanol 96 % - cloroform (4 : 2 : 8).
Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 10 mg vinpocetin, thêm 5 ml *cloroform* (TT), lắc trong 30 min, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Cân khoảng 10 mg chất chuẩn vinpocetin, thêm 5 ml *cloroform (TT)*, lắc trong 30 min.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch thử và đối chiếu. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và soi dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, hình dạng và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
B. Phương pháp quang phổ tử ngoại (Phụ lục 4.1). Dung dịch thử ở phần Định lượng phải cho phổ hấp thụ tử ngoại giống với phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch chuẩn trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 360 nm.

Độ hoà tan (Phụ lục 11.4).
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hoà tan: 500 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, hút một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 269 nm, sử dụng cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch vinpocetin chuẩn pha trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng vinpocetin, $C_{22}H_{26}N_2O_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

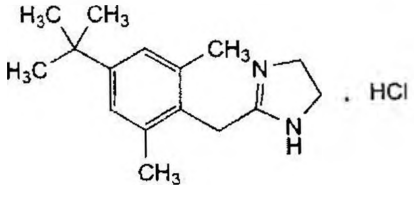
Định lượng
Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1).
Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg vinpocetin cho vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml *ethanol 96 % (TT)*, lắc kỹ để hòa tan. Thêm *ethanol 96 % (TT)* vừa đủ đến vạch, trộn đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg vinpocetin chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml *ethanol 96 % (TT)*, lắc kỹ để hòa tan, thêm *ethanol 96 % (TT)* vừa đủ đến vạch, trộn đều. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*.
Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng 314 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *ethanol 96 % (TT)*.
Tính hàm lượng của vinpocetin, $C_{22}H_{26}N_2O_2$, trong viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{22}H_{26}N_2O_2$ của vinpocetin chuẩn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, nơi khô mát.

Loại thuốc
Thuốc giãn mạch, cải thiện tuần hoàn não.

Hàm lượng thường dùng
5 mg, 10 mg.

XYLOMETAZOLIN HYDROCLORID
Xylometazolini hydrochloridum



$C_{16}H_{24}N_2.HCl$ P.t.l: 280,8

Xylometazolin hydroclorid là 2-[4-(1,1-dimethylethyl)-2,6-dimethylbenzyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{16}H_{24}N_2.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng.
Dễ tan trong nước, trong ethanol 96 % và methanol.

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 của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của xylometazolin hydroclorid chuẩn (Phụ lục 4.2).

B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: *Silica gel G.*

Dung môi khai triển: *Amoniac - methanol* (5 : 100).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg xylometazolin hydroclorid chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành:

Xử lý bản mỏng bằng clorin: Đặt một cốc thủy tinh có chứa 1 thể tích *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)*, 1 thể tích *nước* và 2 thể tích dung dịch *kali permanganat* 1,5 % *(TT)* vào đáy bình triển khai sắc ký. Đóng nắp bình và để yên 15 min. Để bản mỏng khô vào bình và đóng nắp lại. Để bản mỏng tiếp xúc với hơi clorin trong 5 min. Lấy bản mỏng ra và để dưới luồng không khí lạnh đến khi không còn hơi clorin và phần bản mỏng ở dưới vạch chấm sắc ký không được có màu xanh khi nhỏ *dung dịch kali iodid - hồ tinh bột (TT)* lên.

Chấm riêng biệt 5 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng đã được xử lý bằng clorin. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và phun *dung dịch kali iodid - hồ tinh bột (TT)*. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

C. Hòa tan khoảng 0,5 mg chế phẩm trong 1 ml *methanol (TT)*, thêm 0,5 ml dung dịch *natri nitroprusiat (TT) 5 %* vừa mới pha và 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M (TT)*. Để yên hỗn hợp trong 10 min, thêm 1 ml dung dịch *natri bicarbonat (TT)* 8 %. Màu tím xuất hiện.

D. Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 1 ml *nước*, thêm 2,5 ml *ethanol 96 % (TT)* và 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Trộn đều và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Dung dịch không có huỳnh quang, hoặc có huỳnh quang tương tự với dung dịch mẫu trắng được chuẩn bị trong cùng điều kiện. Phép thử này chỉ có giá trị khi một dung dịch được chuẩn bị trong cùng điều kiện dùng naphazolin hydroclorid chuẩn thay cho chế phẩm phải cho huỳnh quang xanh dương rõ rệt.

E. 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 2,5 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu V_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* và 0,1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*. Dung dịch có màu đỏ. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* cần dùng để làm chuyển màu chỉ thị sang màu vàng không quá 0,2 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch *kali dihydrophosphat (TT)* 1,36 g/l được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha động B: Acetonitril (TT_1).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Để yên 1 h trước khi tiêm.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *nước*. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của xylometazolin và 5,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 50,0 ml bằng *nước*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 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 theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 5	70	30
5 - 20	70 → 15	30 → 85
20 - 35	15	85

Thời gian lưu tương đối so với xylometazolin (thời gian lưu khoảng 7,2 min): Tạp chất A khoảng 0,79.

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 và pic của xylometazolin ít nhất là 2,5.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

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 (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: *N*-(2-aminoethyl)-2-[4-(1,1-dimethylethyl)-2,6-dimethylphenyl]acetamid.

Tạp chất B: 2-(cloromethyl)-5-(1,1-dimethylethyl)-1,3-dimethylbenzen.

Tạp chất C: [4-(1,1-dimethylethyl)-2,6-dimethylphenyl]acetonitril.

Tạp chất D: 1-(1,1-dimethylethyl)-3,5-dimethylbenzen.

Tạp chất F: Acid [4-(1,1-dimethylethyl)-2,6-dimethylphenyl]acetic

Tạp chất E: Ethan-1,2-diamin mono(4-methylbenzenesulfonat).

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 25 ml *acid acetic khan (TT)* và thêm 10 ml *anhydrid acetic (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 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 percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 28,08 mg $C_{16}H_{25}ClN_2$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Đồng vận alpha-adrenoceptor.

Chế phẩm

Thuốc nhỏ mũi.

THUỐC NHỎ MŨI XYLOMETAZOLIN

Nasalia Xylometazolini

Thuốc nhỏ mũi xylometazolin là dung dịch xylometazolin hydroclorid trong nước, có thể có thêm tá dược thích hợp. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ mũi và thuốc xịt mũi dạng lỏng" (Phụ lục 1.15) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng xylometazolin hydroclorid, $C_{16}H_{24}N_2.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

A. 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 xylometazolin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Lấy một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 0,5 mg xylometazolin hydroclorid, thêm 0,2 ml *dung dịch natri nitroprusiat 5 % (TT)* và 0,1 ml *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)* và để yên trong 10 min. Thêm 1 ml *dung dịch natri hydrocarbonat 10 %*. Màu tím xuất hiện.

pH

Từ 5,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm pH 2,7: Hòa tan 2,5 *g amoni sulfat khan (TT)* trong 1000 ml *nước*. Điều chỉnh đến pH 2,7 bằng *dung dịch acid phosphoric 1 M*.

Pha động: Dung dịch đệm pH 2,7 - acetonitril (65 : 35). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 100 mg xylometazolin hydroclorid vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ để hòa tan và pha loãng bằng nước đến vạch, lắc đều. Hút 5,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 20 ml, pha loãng bằng *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm hoặc dung dịch pha loãng với *nước* để được dung dịch có nồng độ tương ứng với nồng độ của dung dịch chuẩn.

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 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 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 chuẩn. Hệ số đối xứngcủa pic xylometazolin hydroclorid không được lớn hơn 3,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trong 6 lần tiêm lặp lại không được quá 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng, $C_{16}H_{24}N_2.HCl$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của xylometazolin hydroclorid trong dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{24}N_2.HCl$ trong xylometazolin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

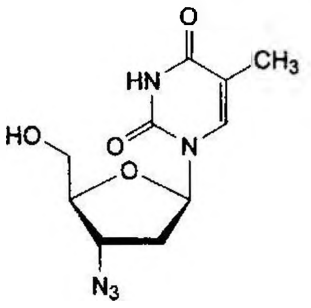
Chống sung huyết mũi.

Nồng độ thường dùng

0,05 % và 0,1 %.

ZIDOVUDIN

Zidovudinum



$C_{10}H_{13}N_5O_4$ P.t.l: 267,2

Zidovudin là 1-(3-azido-2,3-dideoxy-β-D-*erythro*-pento furanosyl)-5-methylpyrimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 102 % $C_{10}H_{13}N_5O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng hoặc ánh nâu. Hơi tan trong nước, tan trong ethanol. Điểm chảy khoảng 124 °C. Dạng vô định hình.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của zidovudin chuẩn. Nếu phổ thu được từ dạng rắn có sự khác biệt, tiến hành hòa tan chế phẩm và chất chuẩn riêng rẽ trong một lượng tối thiểu *nước* sau đó bay hơi đến khô trong bình hút ẩm dưới áp suất giảm và có mặt của *diphosphor pentoxyd (TT)*. Ghi và so sánh phổ mới của các cắn thu được.

Màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 50 ml *nước*, đun nóng nếu cần thiết. Màu của dung dịch thu được không được đậm hơn màu mẫu VN_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ +60,5° đến +63.0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Dùng dung dịch thu được đo ở 25 °C.

Tạp chất liên quan

A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.

Dung môi triển khai: *Methanol - methylen clorid* (10 : 90).

Dung dịch thử : Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg mỗi chất sau đây: *thymin (TT)*, tạp chất A của zidovudin, *triphenylmethanol (TT)* trong *methanol (TT)*, thêm 1,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100 ml bằng *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10 ml bằng *methanol (TT)*.

Cách tiến hành:

Chấm riêng rẽ 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 ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng UV 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử: vết phụ tương ứng với tạp chất A của zidovudin không được đậm màu hơn vết tương ứng trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %), và bất cứ vết phụ nào khác ngoài vết chính, và các vết tương ứng với tạp chất A của zidovudin, thymin (chất này được kiểm tra giới hạn bằng sắc ký lỏng) đều không được đậm màu hơn vết tương ứng với zidovudin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Phun bản mỏng với *dung dịch vanillin 1 % pha trong acid sulfuric*. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết tương ứng với triphenylmethanol không được đậm màu hơn vết tương ứng thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Thử nghiệm chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) có 4 vết tách biệt rõ ràng tương ứng với thymin, tạp chất A của zidovudin, zidovudin, và triphenylmethanol theo thứ tự R_f tăng dần.

B. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Tiến hành theo mô tả trong phần Định lượng.

Tiêm riêng rẽ 10 µl mỗi dung dịch: Dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (2), dung dịch đối chiếu (4) và dung dịch đối chiếu (5). Thực hiện sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch thử (1). Khi sắc ký đồ ghi được trong điều kiện như mô tả, các chất xuất hiện theo thứ tự thymin, zidovudin, tạp chất B của zidovudin.

Giới hạn: Trong sắc ký đồ của dung dịch thử (1):

Diện tích của bất cứ pic nào tương ứng với thymin không được lớn hơn diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (2 %); diện tích của pic tương ứng với tạp chất B của zidovudin không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (1 %); diện tích của bất cứ pic phụ nào khác, không được lớn hơn diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu (5) (0,5 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic khác với pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1) không được lớn hơn 6 lần diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu (5) (3,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 10 % so với diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (5).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-[(2*R*,5*S*)-5-(hydroxymethyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl)-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)dion (stavudin).

Tạp chất B: 1-(3-cloro-2,3-dideoxy-β-D-*erythro*-pento-furanosyl)-5-methylpyrimidin-2,4-(1*H*,3*H*)dion.

Tạp chất C: 5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (thymin).

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8, phương pháp 4). Dùng 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 4. 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 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat
Không được quá 0,25 % (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: Methanol - nước (20 : 80).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 10,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg zidovudin chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg *thymin (TT)* trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg tạp chất B chuẩn của zidovudin trong 25,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 50,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng 0,25 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng pha động.
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 bước sóng ở 265 nm.
Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Ổn định cột với pha động ở tốc độ dòng 1,2 ml/min trong 45 min.
Tiêm 10 µl dung dịch đối chiếu (3). Điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ thu được không nhỏ hơn 70 % của thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic của zidovudin và tạp chất B ít nhất bằng 1,0. Tiêm dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (1). Điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của pic trên sắc ký đồ thu được không nhỏ hơn 50 % của thang đo.
Tính hàm lượng của $C_{10}H_{13}N_5O_4$ từ diện tích của các pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và từ nồng độ của zidovudin trong dung dịch đối chiếu (1).

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng virus.

Chế phẩm
Viên nén, dung dịch uống. Viên nén kết hợp lamivudin.

DUNG DỊCH UỐNG ZIDOVUDIN
Zidovudini solutionum peroralum

Là dung dịch thuốc uống chứa zidovudin trong dung môi thích hợp.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu chung trong chuyên luận "Dung dịch thuốc" (Phụ lục 1.3) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, 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: Silicagel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Dichloromethan - methanol - acid acetic băng (90 : 10 : 3).
Dung dịch đối chiếu: Pha dung dịch của zidovudin chuẩn trong *methanol (TT)* có nồng độ khoảng 1 mg/ml.
Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chế phẩm chứa 20 mg zidovudin thành 20 ml với *methanol (TT)*. Lọc nếu cần.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để 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 và dung dịch đối chiếu phải tương ứng về màu sắc, hình dạng và giá trị R_f.
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 zidovudin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH (Phụ lục 6.2)
Từ 3,0 đến 4,0.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và các điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có nồng độ zidovudin 0,2 mg/ml.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 1 mg thymin chuẩn (tạp chất C của zidovudin), trong 10 ml pha động. Hút 1,0 ml dung dịch này vào bình định mức 10 ml đã chứa sẵn 5 mg zidovudin chuẩn, hòa tan và thêm vừa đủ đến định mức bằng pha động.
Dung dịch giả dược (thực hiện khi có đủ điều kiện): Hòa tan tất cả các thành phần tá dược (bao gồm cả các parahydroxy benzoat) bằng dung môi thích hợp (dung môi sử dụng trong công thức bào chế) để thu được dung dịch có nồng độ các chất này giống như chế phẩm. Pha loãng dung dịch thu được với pha động với như cách pha dung dịch thử.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, các dung dịch đối chiếu và dung dịch giả dược. Thời gian chạy sắc ký dung

dịch thử gấp 4 lần thời gian lưu của zidovudin. Với chế phẩm chứa các chất bảo quản parahydroxybenzoat, tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 8 lần thời gian lưu của zidovudin để rửa giải hết các tá dược này ra khỏi cột sắc ký.

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu tương đối của các pic thu được so với pic zidovudin (thời gian lưu khoảng 12 min) như sau: Tạp chất C (thymin) khoảng 0,3, tạp chất A (stavudin) khoảng 0,4 và tạp chất B khoảng 1,2. Độ phân giải giữa pic tạp chất C và pic zidovudin không nhỏ hơn 5,0; giữa pic zidovudin và tạp chất B không nhỏ hơn 2,0; hệ số đối xứng của pic zidovudin không lớn hơn 2,0.

Giới hạn: Đáp ứng yêu cầu A và B dưới đây. Nếu không có đầy đủ các thông tin về tá dược hoặc sắc ký đồ của dung dịch giả dược cho pic có thời gian lưu trùng với bất cứ pic nào trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), hoặc có bất cứ ảnh hưởng nào do tá dược thì chỉ áp dụng yêu cầu A.

A. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của pic tạp chất C, sau khi nhân với hệ số hiệu chỉnh 0,6, không lớn hơn 6 lần diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu 1 (3,0 %).

B. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất cứ pic phụ nào đều không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu 1 (1,0 %) và không nhiều hơn 1 pic phụ có diện tích lớn hơn diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu 1 (0,5 %). Tổng diện tích pic tạp chất C (sau khi nhân với hệ số đáp ứng 0,6) và diện tích của tất cả các pic phụ khác ngoài pic chính không lớn hơn 12 lần diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu 1 (6,0 %). Bỏ qua các pic có thời gian lưu trùng với các pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch giả dược, các pic có thời gian lưu tương đối so với zidovudin lớn hơn 2,0 (tương ứng với các pic parahydroxybenzoat) và bất cứ pic nào có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu 1 (0,1 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - Dung dịch đệm pH 5,3 (20 : 80).

Dung dịch đệm pH 5,3: Dung dịch natri acetat 0,045 M, điều chỉnh đến pH 5,3 với *acid acetic băng (TT)*.

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch của zidovudin chuẩn trong pha động có nồng độ chính xác khoảng 0,2 mg/ml.

Dung dịch thử: Xác định khối lượng riêng của dung dịch thuốc (Phụ lục 6.5). Cân một lượng dung dịch thuốc tương ứng với 20 mg zidovudin vào bình định mức 100 ml, thêm pha động vừa đủ đến định mức, lắc đều, lọc.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 2 mg thymin chuẩn trong 10 ml *methanol (TT)*. Hút 1,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức dung tích 50 ml và thêm dung dịch thử vừa đủ đến định mức.

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 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù thích hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của pic thymin so với pic zidovudin (thời gian lưu khoảng 12 min) là 0,3. Độ phân giải giữa pic thymin và pic zidovudin không nhỏ hơn 5,0; hệ số đối xứng của pic zidovudin không lớn hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Từ diện tích pic của dung dịch thử, dung dịch chuẩn, hàm lượng $C_{10}H_{13}N_5O_4$ trong zidovudin chuẩn và khối lượng riêng của dung dịch thuốc, tính hàm lượng zidovudin trong dung dịch thuốc so với lượng ghi trên nhãn.

Bảo quản

Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng virus.

Hàm lượng thường dùng

50 mg/5 ml.

VIÊN NÉN ZIDOVUDIN

Tabellae Zidovudini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa zidovudin.

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 zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1).

Dung môi pha mẫu: Methanol - nước (75 : 25).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch zidovudin chuẩn trong dung môi pha mẫu có nồng độ khoảng 15 µg/ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên (đã bỏ lớp bao phim nếu cần) tương đương với khoảng 150 mg zidovudin vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 70 ml dung môi pha mẫu. Siêu âm khoảng 5 min để hòa tan, pha loãng với dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch. Lắc đều. Lọc hoặc ly tâm. Hút 1 ml dung dịch trong và pha loãng thành 100 ml với dung môi pha mẫu.

Đo phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch đối chiếu và dung dịch thử ở trong khoảng bước sóng từ 200 nm đến 400 nm. Sử dụng cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là dung môi pha mẫu. Phổ hấp thụ tử ngoại của dung thử phải cho các bước sóng cực đại và cực tiểu hấp thụ tương tự như dung dịch đối chiếu.

B. Trong mục Định lượng, sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic zidovudin thu được từ 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.
Tiến hành định lượng zidovudin bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với *pha động, dung dịch chuẩn* và *các điều kiện sắc ký* như ở mục định lượng.
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, hút một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với *nước* để thu được dung dịch có nồng độ zidovudin khoảng 0,12 mg/ml.
Yêu cầu: Không ít hơn 75% (Q) lượng zidovudin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, 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) với pha động, dung dịch chuẩn, dung dịch thử, các điều kiện sắc ký và cách tiến hành như mô tả ở mục Định lượng.
Hàm lượng mỗi tạp chất nếu có được tính theo công thức sau:

$$100(1/F)(S_i/S_s)$$

Trong đó:
F: Hệ số đáp ứng tương đối, hệ số này là 1,7 cho tạp chất C của zidovudin và 1,0 cho các tạp khác.
S_i: Diện tích pic của từng tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử.
S_s: Diện tích pic zidovudin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
Yêu cầu:
Tạp chất C của zidovudin: Không được quá 1,5 %.
Tạp chất khác: Không được quá 0,2 %.
Tổng tạp: Không được quá 2,0 %.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 3,0 g *natri acetat (TT)* và 1,3 g *natri octansulfonat (TT)* trong 900 ml *nước*. Thêm 90 ml *methanol (TT)* và 40 ml *acetonitril (TT)*, trộn đều. Điều chỉnh với *acid acetic băng (TT)* đến pH 5,3. Lọc và đuổi khí. Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.
Dung dịch tạp chất B chuẩn (dung dịch gốc): Cân chính xác một lượng tạp chất B chuẩn của zidovudin, hòa tan và pha loãng bằng *methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 0,1 mg/ml.
Dung dịch tạp chất C chuẩn (dung dịch gốc): Cân chính xác một lượng tạp chất C chuẩn của zidovudin, hòa tan và pha loãng bằng *methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 0,2 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 30 mg zidovudin chuẩn và chuyển vào bình định mức dung tích 250 ml, thêm 3 ml *methanol (TT)* lắc để hòa tan. Thêm 2,5 ml dung dịch tạp chất B chuẩn, thêm 5 ml dung dịch tạp chất C chuẩn, lắc đều và thêm *nước* vừa đủ đến định mức. Dung dịch thu được có chứa zidovudin nồng độ 0,12 mg/ml, tạp chất B của zidovudin nồng độ 0,001 mg/ml, tạp chất C của zidovudin nồng độ 0,004 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 viên (đã bỏ lớp bao phim, nếu cần), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 300 mg zidovudin vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 10 ml *nước*, lắc đều để phân tán bột viên, thêm 30 ml *methanol (TT)* và lắc siêu âm 10 min để hòa tan. Pha loãng với *nước* vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc. Pha loãng 4,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng *nước*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.
Tốc độ dòng: 1,3 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 chuẩn, thời gian lưu tương đối của tạp chất C là 0,17, zidovudin là 1,0, tạp chất B là 1,2. Độ phân giải giữa pic zidovudin và pic tạp chất B không nhỏ hơn 2,5. Hệ số đối xứng của pic zidovudin không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic zidovudin từ sáu lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{13}N_5O_4$ trong zidovudin chuẩn, tính hàm lượng zidovudin trong viên so với lượng ghi trên nhãn.

Bảo quản
Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng virus.

Hàm lượng thường dùng
200 mg; 300 mg.

MỤC LỤC TRA CỨU

Theo tên Việt Nam

A

Abacavir sulfat, 3, P-5
Acebutolol hydroclorid, 4, P-5
Acenocoumarol, 7, P-6
Acetazolamid, 9, P-6
Acetylcystein, 11, P-7
Aciclovir, 14
Acid acetylsalicylic, 17
Acid aminocaproic, 22
Acid ascorbic, 23
Acid L-ascorbic, 23
Acid benzoic, 26, P-8
Acid boric, 27
Acid citric ngậm một phân tử nước, 29
Acid folic, 30
Acid hydrocloric, 32
Acid hydrocloric loãng, 33
Acid mefenamic, 33, P-8
Acid methacrylic và ethyl acrylat đồng trùng hợp (1 : 1), 36
Acid methacrylic và methyl methacrylat đồng trùng hợp (1 : 1), 38
Acid methacrylic và methyl methacrylat đồng trùng hợp (1 : 2), 39
Acid nalidixic, 40, P-9
Acid nicotinic, 42
Acid salicylic, 43, P-9
Acid tranexamic, 44, P-10
Actisô (lá), 1063
Adrenalin, 47, P-10
Adrenalin acid tartrat, 49
Adrenalin tartrat, 49
Albendazol, 51
Alcol khan, 399
Alcol tuyệt đối, 399
Alimemazin tartrat, 53, P-11
All-*rac*-alpha tocopherol, 948
All-*rac*-alpha tocopheryl acetat, 949
Alopurinol, 55
Alverin citrat, 58, P-11
Ambroxol hydroclorid, 60
Amikacin, 64
Aminophylin, 66
Amiodaron hydroclorid, 69, P-12
Amitriptylin hydroclorid, 72
Amlodipin besilat, 74
Amodiaquin hydroclorid, 76
Amoni clorid, 78
Amoxicilin natri, 79, P-12
Amoxicilin trihydrat, 83, P-13
Amphotericin B, 89
Ampicilin, 92
Ampicilin natri, 93, P-13
Ampicilin trihydrat, 98, P-14
An tức hương, 1099
Aralen, 296
Arginin, 100, P-14
Arginin aspartat, 102
Arginin hydroclorid, 103
Argyrol, 133
Artemether, 105, P-15
Artemisinin, 110, P-15
Artesunat, 111, P-16
Aspartam, 114
Aspirin, 17
Atenolol, 116, P-16
Atorvastatin calci trihydrat, 119
Atropin sulfat, 122
Attapulgit, 125
Azithromycin, 126

B

B.A.L, 355
Ba kích (rễ), 1064
Bá bệnh, 1067
Bá tử nhân, 1065
Bạc hà, 1066
Bạc nitrat, 132
Bạc vitelinat, 133
Bách bệnh (rễ), 1067
Bách bộ (rễ), 1068
Bách hợp (thân hành), 1069
Bạch biển đậu, 1161
Bạch cập (thân rễ), 1070
Bạch chỉ (rễ), 1070
Bạch cương tàm, 1326
Bạch đậu khấu (quả), 1072
Bạch đồng nữ (cành mang lá), 1072
Bạch giới tử, 1074
Bạch hoa xà thiệt thảo, 1074
Bạch linh, 1292
Bạch mai, 1255
Bạch mao căn, 1118
Bạch tật lê (quả), 1075
Bạch thược (rễ), 1076
Bạch truật (thân rễ), 1077
Bacitracin, 129
Bài hương thảo, 1223
Bán biên liên, 1078
Bán biên tô, 1223
Bán chi liên, 1079
Bán hạ (thân rễ), 1080
Bán hạ bắc, 1080
Bán hạ nam, 1126
Bảng liên hệ giữa phần trăm ethanol theo thể tích, phần trăm ethanol theo khối lượng, khối lượng riêng của hỗn hợp ethanol và nước, PL-467

Bảng nguyên tử lượng các nguyên tố, PL-465
Bari sulfat pha hỗn dịch, 134
Bari sulfat, 133
Băng thạch, 1329
Benzalkonium clorid, 135
Benzathin benzylpenicilin, 136
Benzylpenicilin kali, 139
Benzylpenicilin natri, 140
Bèo cái, 1150
Bèo tấm, 1082
Bèo tấm tía, 1082
Berberin clorid, 142
Betamethason, 144, P-17
Betamethason dipropionat, 147
Betamethason natri phosphat, 149
Betamethason valerat, 152
Bìm bìm biếc (hạt), 1082
Binh lang, 1097
Bình vôi, 1083
Biotin, 153
Bisacodyl, 154
Bisoprolol fumarat, 157
Bồ bồ, 1084
Bồ công anh, 1085
Bồ kết (gai), 1086
Bồ kết (quả), 1087
Bổ cốt chỉ (quả), 1088
Bố chính sâm, 1310
Bối mẫu (thân hành), 1089
Bông hút nước tiệt khuẩn, 160
Bông hút nước, 158
Bông sứ, 1146
Bồng bồng, 1224
Bột bình vị, 1407
Bột bó, 160
Bột pha hỗn dịch acetylcystein, 13
Bột pha hỗn dịch amoxicilin, 84
Bột pha hỗn dịch amoxicilin và acid clavulanic, 87
Bột pha hỗn dịch azithromycin, 129
Bột pha hỗn dịch cefaclor, 195
Bột pha hỗn dịch cefadroxil, 199
Bột pha hỗn dịch cefdinir, 211
Bột pha hỗn dịch cefixim, 216
Bột pha hỗn dịch cefpodoxim, 227
Bột pha hỗn dịch cefuroxim, 239
Bột pha hỗn dịch cephalexin, 251
Bột pha hỗn dịch roxithromycin, 846
Bột pha tiêm amoxicilin, 81
Bột pha tiêm amoxicilin và acid clavulanic, 82
Bột pha tiêm ampicilin, 95
Bột pha tiêm ampicilin và sulbactam, 97
Bột pha tiêm artesunat, 113
Bột pha tiêm benzylpenicilin, 142
Bột pha tiêm benzathin benzylpenicilin, 137
Bột pha tiêm cefazolin, 208
Bột pha tiêm cefoperazon, 221
Bột pha tiêm cefoperazon và sulbactam, 222
Bột pha tiêm cefotaxim, 224
Bột pha tiêm ceftazidim, 234
Bột pha tiêm ceftriaxon, 237
Bột pha tiêm cefuroxim, 242
Bột pha tiêm cloramphenicol, 292
Bột pha tiêm imipenem và cilastatin, 502
Bột pha tiêm streptomycin, 878
Bột pha tiêm vancomycin, 970
Bột pha tiêm vinblastin sulfat, 975
Bột pha tiêm vincristin sulfat, 978
Bột talc, 160
Bơm tiêm vô khuẩn bằng chất dẻo sử dụng một lần, PL-430
Bromhexin hydroclorid, 162
Bupivacain hydroclorid, 164, P-17

C

Cà độc dược (hoa), 1090
Cà độc dược (lá), 1091
Cà gai leo, 1092
Cà ngoi, 1266
Cá ngựa, 1093
Các chất chỉ thị, PL-89
Các chất đối chiếu (ĐC), PL-113
Các chuyên luận cao dược liệu, dầu, tinh dầu, 1385
Các chuyên luận dược liệu, 1061
Các chuyên luận huyết thanh, sinh phẩm và vắc xin, 987
Các chuyên luận nguyên liệu hóa dược và thành phẩm hóa dược, 1
Các chuyên luận thuốc cổ truyền, 1405
Các cơ quan và đơn vị tham gia xây dựng Dược điển Việt Nam V, xxi
Các cộng tác viên, xix
Các dung dịch chuẩn độ (CĐ), PL-95
Các dung dịch đệm, PL-101
Các dung dịch mẫu, PL-109
Các ethanol loãng, 400
Các kỹ thuật ELISA (phương pháp miễn dịch gắn men, phương pháp ELISA), PL-401
Các kỹ thuật sắc ký, PL-138
Các macrogol, 595
Các phản ứng định tính, PL-186
Các phép thử của tinh dầu, PL-275
Các phụ gia cho chất dẻo, PL- 438
Các phụ lục, PL-1
Các phương pháp tiệt khuẩn, PL-414
Các thuốc thử chung, PL-38
Cafein, 166
Cải củ (hạt), 1094
Calci carbonat, 168
Calci clorid dihydrat, 170
Calci gluconat, 171

Calci gluconat để pha thuốc tiêm, 173
Calci glycerophosphat, 175
Calci hydroxyd, 176
Calci lactat pentahydrat, 177
Calci lactat trihydrat, 178
Calci pantothenat, 179
Calci phosphat, 180
Calci sulfat khô, 160
Calciferol, 378
Calcitriol, 181
Cam cúc, 1130
Cam thảo (rễ và thân rễ), 1095
Cam thảo đất, 1096
Cam thảo nam, 1096
Camphor racemic, 182
Camphor thiên nhiên, 183
Can khương, 1179
Cánh kiến trắng, 1099
Cao Ban long, 1234
Cao bồ phổi, 1407
Cao đặc actisô, 1387
Cao đặc diệp hạ châu đắng, 1387
Cao đặc đinh lăng, 1388
Cao đặc ích mẫu, 1390
Cao gạc Hươu, 1234
Cao hy thiêm, 1410
Cao ích mẫu, 1410
Cao khô chè dây, 1390
Cao khô huyết giác, 1392
Cao khô lá bạch quả, 1393
Cao lỏng hoắc hương chính khí, 1409
Cao lỏng tứ nghịch, 1411
Cao tang cúc âm, 1412
Cao thuốc, PL-9
Captopril, 185, P-18
Carbamazepin, 188, P-18
Carbidopa, 190
Carbomer, 191
Carmelose calci, 192
Carmelose natri, 193
Cát căn, 1310
Cát cánh (rễ), 1100
Cát sâm (rễ), 1102
Cau (hạt), 1097
Cau (vỏ quả), 1099
Cắn khô của các chất chiết được trong dược liệu, PL-280
Cân và xác định khối lượng, PL-115
Cần tây (quả), 1102
Cần tây (toàn cây), 1103
Câu đằng, 1104
Câu kỷ tử, 1105
Cẩu tích (thân rễ), 1106
Cây loét mồm, 1131
Cefaclor, 194
Cefadroxil monohydrat, 198
Cefalotin natri, 202
Cefamandol nafat, 203
Cefazolin natri, 205
Cefdinir, 209
Cefepim hydroclorid monohydrat, 213
Cefixim, 215
Cefoperazon natri, 220
Cefotaxim natri, 223, P-19
Cefpodoxim proxetil, 225
Cefradin, 229, P-19
Ceftazidim pentahydrat, 232
Ceftriaxon natri, 236, P-20
Cefuroxim axetil, 238, P-20
Cefuroxim natri, 241, P-21
Celecoxib, 243
Celulose acetat, 244
Celulose vi tinh thể, 245
Cephalexin, 250, P-21
Cetirizin dihydroclorid, 254, P-22
Cetostearyl alcol, 256
Cetyl alcol, 257
Chè dây (lá), 1107
Chè đắng (lá), 1108
Chè đồng, 1356
Chè thuốc, PL-33
Chè vằng (lá), 1109
Chi tử, 1132
Chỉ thị sinh học dùng cho tiệt khuẩn, PL-416
Chỉ thực, 1110
Chỉ xác, 1111
Chiêu liêu (vỏ thân), 1112
Chiêu liêu, 1212
Chiêu liêu nghệ, 1112
Chó đẻ răng cưa, 1142
Chó đẻ răng cưa thân xanh, 1143
Chóc chuột, 1126
Chymotrypsin, 258
Cilastatin natri, 260
Cimetidin, 262, P-22
Cinarizin, 265
Cineol, 267
Ciprofloxacin hydroclorid, 268
Clarithromycin, 271, P-23
Clavulanat kali, 274
Clindamycin hydroclorid, 276, P-23
Clofazimin, 278, P-24
Clopidogel bisulfat, 280
Clopidogrel hydrosulfat, 280
Cloral hydrat, 282
Cloramphenicol, 283
Cloramphenicol natri succinat, 291
Cloramphenicol palmitat, 290
Cloroform, 295, P-25
Cloroquin diphosphat, 296
Cloroquin phosphat, 296, P-25

Clorpheniramin maleat, 298
Clorpromazin hydroclorid, 300, P-26
Clotrimazol, 304
Cloxacilin natri, 306
Co kín lang, 1263
Cỏ bấc đèn, 1159
Cỏ cứt lợn, 1113
Cỏ dùi trống, 1121
Cỏ đĩ, 1206
Cỏ hôi, 1113
Cỏ lá tre, 1151
Cỏ mần trầu, 1115
Cỏ mực, 1117
Cỏ ngọt (lá), 1116
Cỏ nhọ nồi, 1117
Cỏ the, 1120
Cỏ tranh (thân rễ), 1118
Cỏ xước (rễ), 1119
Cóc mẩn, 1120
Cocain hydroclorid, 309, P-26
Codein, 310, P-27
Codein monohydrat, 310
Codein phosphat, 311
Colchicin, 313
Colecalciferol, 316
Cortison acetat, 317
Cốc tinh thảo, 1121
Cối xay, 1122
Côn bố, 1122
Cồn thuốc, PL-10
Cốt khí (rễ), 1123
Cốt toái bổ (thân rễ), 1124
Cỡ bột và rây, PL-119
Cơm cháy (hoa), 1125
Cơm cháy (lá), 1125
Củ cây cơm nếp, 1192
Củ chóc (thân rễ), 1126
Củ gấu, 1204
Củ gấu biển, 1204
Củ gấu vườn, 1204
Củ mài (củ), 1127
Củ súng, 1128
Cúc gai (quả), 1129
Cúc hoa vàng (cụm hoa), 1130
Culi, 1106
Cương tàm, 1326
Cyanocobalamin, 320
Cyproheptadin hydroclorid, 322, P-27

D

Dã cam thảo, 1096
Dạ cẩm, 1131
Dạ giao đằng, 1180
Danh mục các chuyên luận, xxiii
Danh mục chuyên luận mới so với DĐVN IV, xxxvii
Dapson, 324, P-28
Danh mục các chuyên luận của DĐVN IV không đưa vào DĐVN V, xli
Dành dành (quả), 1132
Dâm dương hoắc, 1134
Dâu (cành), 1135
Dâu (lá), 1136
Dâu (quả), 1137
Dâu (vỏ rễ), 1137
Dầu béo, PL-275
Dầu gấc, 1395
Dầu mù u, 1397
Dầu parafin, 325
Dây đau xương (thân), 1138
Dây ruột gà, 1064
Dây thìa canh, 1139
Dây vằng, 1109
Dexamethason, 326, P-28
Dexamethason acetat, 329
Dexamethason natri phosphat, 331
Dexclorpheniramin maleat, 334
Dexpanthenol, 337
Dextromethorphan hydrobromid, 338
Dextrose, 459
Dextrose ngậm một phân tử nước, 460
Diazepam, 340
Dịch phân tán 30 % của acid methacrylic và ethyl acrylat đồng trùng hợp (1 : 1), 37
Dịch truyền Ringer - Lactat, 359
Diclofenac diethylamin, 343, P-29
Diclofenac natri, 344, P-29
Dicloxacilin natri, 347
Diethyl phtalat, 349
Diêm mai, 1255
Diên hồ sách (rễ củ), 1140
Diếp cá, 1141
Diệp hạ châu, 1142
Diệp hạ châu đắng, 1143
Diltiazem hydroclorid, 350
Dimenhydrinat, 352, P-30
Dimercaprol, 355
Diphenhydramin hydroclorid, 356, P-30
Domperidon maleat, 360
Doxycyclin hyclat, 363
Doxycyclin hydroclorid, 363
Dụng cụ đo thể tích, PL-117
Dụng cụ tiêm truyền đã tiệt khuẩn (bộ dây truyền dịch), PL-427
Dung dịch acid boric 3 %, 28
Dung dịch clorhexidin gluconat, 293, P-24
Dung dịch đậm đặc pha tiêm kali clorid, 530
Dung dịch formaldehyd, 425

Dung dịch glyceryl trinitrat, 468
Dung dịch iod 1 %, 514
Dung dịch lugol, 514
Dung dịch methadon hydroclorid đậm đặc, 625
Dung dịch povidon iod, 784
Dung dịch rửa vết thương, PL-33
Dung dịch thuốc, PL-11
Dung dịch thuốc diphenhydramin, 357
Dung dịch uống lamivudin, 548
Dung dịch uống zidovudin, 984
Dư lượng hóa chất bảo vệ thực vật, PL-280
Dừa cạn (lá), 1144
Dừa cạn (rễ), 1145

Đ

Đại (hoa), 1146
Đại hoàng (thân rễ), 1147
Đại hoàng tinh, 1192
Đại hồi (quả), 1149
Đại phù bình, 1150
Đại phúc bì, 1099
Đại phúc mao, 1099
Đại táo (quả), 1151
Đại thạch cao, 1329
Đạm trúc diệp, 1151
Đan sâm (rễ và thân rễ), 1152
Đảng sâm (rễ), 1154
Đảng sâm bắc, 1154
Đảng sâm Việt Nam (rễ), 1156
Đảng sâm Việt Nam chế, 1157
Đăng tâm thảo, 1159
Đào (hạt), 1157
Đào nhân, 1157
Đậu đen (hạt), 1160
Đậu miêu, 1088
Đậu ván trắng (hạt), 1161
Đậu xanh (hạt), 1161
Địa cốt bì, 1162
Địa du (rễ), 1163
Địa hoàng (rễ), 1164
Địa liền (thân rễ), 1165
Địa long, 1166
Đinh hương (nụ hoa), 1167
Đinh lăng (rễ), 1168
Định lượng acid 2-ethylhexanoic, PL-237
Định lượng acid omega-3 trong dầu cá, PL-241
Định lượng aldehyd trong tinh dầu, PL-272
Định lượng các kháng sinh họ penicilin bằng phương pháp đo iod, PL-209
Định lượng các steroid bằng tetrazolium, PL-210
Định lượng cineol trong tinh dầu, PL-273
Định lượng *N,N*-dimethylanilin, PL-236
Định lượng hoạt tính vitamin B_{12} bằng phương pháp vi sinh vật, PL-355
Định lượng nitrogen trong hợp chất hữu cơ, PL-210
Định lượng nước, PL-205
Định lượng taninoid trong dược liệu, PL-273
Định lượng tinh dầu trong dược liệu, PL-274
Định lượng vitamin A, PL-211
Định lượng vitamin D, PL-244
Định tính các penicilin, PL-190
Định tính dược liệu và các chế phẩm bằng kính hiển vi, PL-283
Đỏ ngọn, 1263
Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm nhỏ mắt, PL-426
Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm thuốc tiêm, PL-422
Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho những chế phẩm không phải thuốc tiêm, PL-421
Đồ đựng bằng kim loại cho thuốc mỡ tra mắt, PL-420
Đồ đựng bằng thủy tinh dùng cho chế phẩm dược, PL-418
Đồ đựng cấp 1 dùng cho các chế phẩm dược, PL-418
Đồ đựng máu và các chế phẩm máu, PL-434
Đồ đựng và nút bằng chất dẻo, PL-421
Đỗ trọng (vỏ thân), 1169
Độc hoạt (rễ), 1171
Độc hoạt ký sinh thang, 1413
Đơn buốt, 1172
Đơn kim, 1172
Đơn lá đỏ (lá), 1173
Đơn mặt trời, 1173
Đơn tía, 1173
Đồng sulfat, 366
Đồng sulfat khan, 366
Đồng tiền lông, 1222
Đốt trong oxygen, PL-238
Đùm đũm, 1245
Đương quy (rễ), 1173
Đương quy di thực (rễ), 1175
Đường trắng, 367

E

É tía, 1202
É trắng,1204
Efavirenz, 369
Emetin hydroclorid, 372
Enalapril maleat, 373
Ephedrin hydroclorid, 375, P-31
Epinephrin, 47
Ergocalciferol, 378
Erythromycin, 380, P-31
Erythromycin ethyl succinat, 383, P-32
Erythromycin stearat, 385, P-32
Erythrosin, 388
Esomeprazol magnesi trihydrat, 390

Ethambutol hydroclorid, 396, P-33
Ethanol, 399
Ethanol 96 %, 400
Ether mê, 401
Ether thường, 402
Ethinylestradiol, 403
Ethylcelulose, 405
Eucalyptol, 267
Eugenol, 406

F

Famotidin, 408
Felodipin, 410
Fenofibrat, 412
Fexofenadin hydroclorid, 414, P-33
Flucloxacilin natri, 417, P-34
Fluconazol, 419
Fluocinolon acetonid, 421
Fluocinolon acetonid dihydrat, 422, P-34
Formalin, 425
Furosemid, 425

G

Gabapentin, 428
Gạc hươu, 1234
Gai (rễ), 1176
Gai chông, 1075
Gai sầu, 1075
Gấc (áo hạt), 1176
Gấc (hạt), 1177
Gelatin, 432
Gentamicin sulfat, 435
Giảo cổ lam, 1178
Giảng xay, 1122
Giần sàng, 1375
Giới hạn cho phép về thể tích của các thuốc dạng lỏng, PL-248
Giun đất, 1166
Glibenclamid, 438
Gliclazid, 443, P-35
Glimepirid, 445, P-35
Glipizid, 449, P-36
Globulin miễn dịch người, 989
Glucosamin hydroclorid, 454
Glucosamin sulfat kali clorid, 455
Glucosamin sulfat natri clorid, 456
Glucose khan, 459
Glucose ngậm một phân tử nước, 460
Glutathion, 462
Glycerin, 464, P-36, P-37
Glycerol, 464
Glycerol monostearat 40 - 55, 466
Gỗ vang, 1354
Griseofulvin, 470, P-37
Guaifenesin, 473
Gừng (thân rễ), 1179

H

Hà thủ ô đỏ (rễ), 1180
Hà thủ ô trắng (rễ), 1181
Hạ khô thảo (cụm quả), 1182
Hải mã, 1093
Hải sài, 1237
Haloperidol, 474, P-38
Halothan, 476, P-38
Hành lào, 1312
Hạnh đắng,
Hạnh nhân đắng, 1214
Hạt cải trắng, 1074
Hắc sửu, 1082
Hậu phác (vỏ), 1183
Heptaminol hydroclorid, 477
Histidin, 479
Histidin hydroclorid monohydrat, 480
Hoa ngũ sắc, 1113
Hoa sứ trắng, 1146
Hoa tiêu, 1382
Hóa chất và thuốc thử, PL-38
Hoài sơn, 1127
Hoàn an thai, 1413
Hoàn bát trân, 1414
Hoàn bát vị, 1415
Hoàn bổ trung ích khí, 1416
Hoàn lục vị, 1417
Hoàn minh mục địa hoàng, 1418
Hoàn ngân kiều giải độc, 1419
Hoàn nhị trần, 1420
Hoàn ninh khôn, 1421
Hoàn phì nhi, 1422
Hoàn quy tỳ, 1423
Hoàn sâm nhung bổ thận, 1424
Hoàn thập toàn đại bổ, 1425
Hoàn thiên vương bổ tâm, 1426
Hoàn tiêu dao, 1427
Hoàng bá (vỏ thân), 1184
Hoàng cầm (rễ), 1185
Hoàng cầm râu, 1079
Hoàng đằng (thân và rễ), 1186
Hoàng kỳ (rễ), 1188
Hoàng liên (thân rễ), 1190
Hoàng nàn (vỏ thân, vỏ cành), 1191
Hoàng tinh (thân rễ), 1192
Hoàng tinh dạng gừng, 1192
Hoàng tinh đầu gà, 1192

Hoạt thạch, 1193
Hoắc hương, 1194
Hòe (nụ hoa), 1195
Hồ tiêu (quả), 1196
Hội đồng Dược điển Việt Nam V, xvii
Hỗn dịch thuốc, PL-12
Hồng hoa (hoa), 1197
Húng chanh (lá), 1199
Hương gia bì (vỏ rễ), 1202
Hương nhu tía, 1202
Hương nhu trắng, 1204
Hương phụ (thân rễ), 1204
Hướng dẫn thiết lập dấu vân tay hóa học của dược liệu bằng phương pháp sắc ký lỏng hoặc sắc ký khí, PL-290
Hướng dẫn xử trí các vấn đề thường gặp trong thử nghiệm ELISA, PL-406
Huyền hồ sách, 1140
Huyền sâm (rễ), 1199
Huyết đằng, 1211
Huyết giác (lõi gỗ), 1201
Huyết thanh kháng bạch hầu, 991
Huyết thanh kháng dại, 991
Huyết thanh kháng nọc rắn, 992
Huyết thanh kháng uốn ván, 993
Huyết thanh miễn dịch dùng cho người, 989
Huyết thanh miễn dịch viêm gan B, 993
Hy thiêm, 1206
Hydroclorothiazid, 481, P-39
Hydrocortison acetat, 484, P-39
Hydroxocobalamin acetat, 488
Hydroxocobalamin clorid, 489
Hydroxocobalamin sulfat, 490
Hydroxyethylcelulose, 492
Hydroxyethylmethylcelulose, 494
Hydroxypropylcelulose, 495
Hyoscin butylbromid, 496, P-40

I

Ibuprofen, 498, P-40
Ích mẫu, 1207
Ích trí (quả), 1209
Imipenem, 501
Imipramin hydroclorid, 503
Indapamid, 505
Indinavir sulfat, 508, P-41
Indomethacin, 511, P-41
Interferon alpha 2, 994
Iod, 514
Irbesartan, 515, P-42
Isoleucin, 517
Isoniazid, 518, P-42
Isosorbid dinitrat hỗn hợp, 520, P-43
Isosorbid mononitrat hỗn hợp, 522
Itraconazol, 525

K

Kali bromid, 528
Kali clorid, 529
Kali iodid, 531
Kali permanganat, 532
Kanamycin monosulfat, 532
Kanamycin sulfat, 532
Kaolin nặng, 534
Kaolin nhẹ, 535
Kaolin nhẹ thiên nhiên, 536
Kê đầu ngựa (quả), 1210
Kem aciclovir, 16
Kem cloramphenicol và dexamethason natri phosphat, 287
Kem clotrimazol, 305
Kem fluocinolon, 423
Kem ketoconazol, 538
Kem promethazin hydroclorid, 800
Kem triamcinolon acetonid, 956
Kem ketoconazol và neomycin, 540
Kẽm oxyd, 543
Kẽm sulfat, 545
Ketoconazol, 537
Ketoprofen, 541, P-43
Kê huyết đằng (thân), 1211
Kê nội kim, 1212
Kha tử (quả), 1212
Khiếm thực (hạt), 1213
Khiếm thực nam, 1128
Khiên ngưu tử, 1082
Khoản đông hoa, 1213
Khổ hạnh nhân, 1214
Khổ qua, 1257
Khổ sâm (lá và cành), 1215
Khôi (lá), 1217
Khúc khắc, 1344
Khương hoàng, 1264
Khương hoạt (thân rễ và rễ), 1218
Kiểm tra độc tính đặc hiệu (an toàn đặc hiệu) trong vắc xin BCG đông khô, PL-371
Kiểm tra *Mycoplasma* trong vắc xin/sinh phẩm (phương pháp nuôi cấy hoặc dùng chỉ thị tế bào), PL-411
Kiểm tra vô trùng vắc xin/sinh phẩm, PL-368
Kim anh (quả), 1219
Kim cúc, 1130
Kim ngân (cuộng), 1220
Kim ngân (hoa), 1221
Kim tiền thảo, 1222
Kinh giới, 1223
Ký hiệu các chữ viết tắt, xlvii

L

La bặc tử, 1094
Lá hen, 1224
Lá lốt, 1225
Lá móng (lá), 1226
Lạc tiên, 1226
Lactose, 545
Lai phục tử, 1094
Lamivudin, 547, P-44
Lanolin khan, 552
Lansoprazol, 557
Lấy mẫu dược liệu, PL-271
Lẹo trắng,1250
Levamisol hydroclorid, 559
Levodopa, 561, P-44
Levofloxacin, 564
Levomepromazin maleat, 566
Levonorgestrel, 568
Levothyroxin natri, 571
Lịch sử Dược điển nước Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam, xiii
Lidocain hydroclorid, 573, P-45
Liên diệp, 1316
Liên kiều (quả), 1228
Liên nhục, 1315
Liên tâm, 1314
Lincomycin hydroclorid, 575, P-45
Linh chi, 1229
Long đởm (rễ và thân rễ), 1230
Long não racemic, 182
Long não thiên nhiên, 183
Long nha thảo, 1231
Long nhãn, 1232
Loperamid hydroclorid, 578
Lopinavir, 581
Loratadin, 583, P-46
Losartan kali, 586, P-46
Lovastatin, 589
Lô hội (nhựa), 1233
Lỗ khí và chỉ số lỗ khí, PL-291
Lộc giác, 1234
Lộc giác giao, 1234
Lộc giác sương, 1235
Lộc nhung, 1236
Lời nói đầu, xi
L-Tetrahydropalmatin, 842
Lức (lá), 1236
Lức (rễ), 1237
Lumefantrin, 592
Luminal, 749
Lương khương, 1165
Lysin acetat, 594

M

Ma bàn thảo, 1122
Ma hoàng, 1237
Mã đề (hạt), 1239
Mã đề (lá), 1239
Mã tiền (hạt), 1240
Mạch môn (rễ), 1241
Mạch nha, 1242
Magnesi carbonat nặng, 597
Magnesi carbonat nhẹ, 598
Magnesi clorid, 598
Magnesi clorid hexahydrat, 598
Magnesi hydroxyd, 599
Magnesi lactat dihydrat, 601
Magnesi oxyd nặng, 603
Magnesi oxyd nhẹ, 604
Magnesi stearat, 604
Magnesi sulfat, 606
Magnesi trisilicat, 606
Mai ba ba, 1249
Mai mực, 1243
Mai rùa và yếm rùa, 1297
Mạn kinh tử, 1244
Mangiferin, 608
Màng mề gà, 1212
Manitol, 608
Mâm xôi (quả), 1245
Mắt trâu, 1222
Mấn trắng, 1250
Măng cụt (vỏ quả), 1245
Mất khối lượng do làm khô của các chất chiết được trong dược liệu, PL-280
Mật nhân, 1067
Mật ong, 1246
Mẫu đơn bì (vỏ rễ), 1248
Mẫu lệ, 1248
Mè đen, 1374
Mebendazol, 610
Mefloquin hydroclorid, 612
Meloxicam, 615, P-47
Menthol racemic, 617
Menthol tá tuyền, 619
Meprobamat, 620
Mercurocrom, 621
Metformin hydroclorid, 622, P-47
Methadon hydroclorid, 624, P-48
DL-Methionin, 626
Methyl parahydroxybenzoat, 627
Methyl salicylat, 629
Methylcelulose, 629
Methyldopa, 631, P-49
Methylparaben, 627
Methylprednisolon, 633, P-48
Methylprednisolon acetat, 636, P-49

Metoclopramid, 639
Metoclopramid hydroclorid, 640
Metronidazol, 643, P-50
Miconazol, 647
Miên tỳ giải, 1366
Miết giáp, 1249
Mò đỏ, 1376
Mò hoa trắng, 1250
Mò mâm xôi, 1250
Mò quạ (lá), 1250
Morphin hydroclorid, 649, P-50
Mộc hoa trắng, 1251
Mộc hương (rễ), 1252
Mộc miết tử, 1177
Mộc qua (quả), 1253
Mộc tặc, 1254
Môi trường dùng để phát hiện vi khuẩn hiếu khí, kỵ khí và nấm, PL-370
Một dược (gôm nhựa), 1255
Một số phương pháp miễn dịch sử dụng trong kiểm định vắc xin, PL-399
Mơ muối, 1255
Mục lục tra cứu theo tên Latin, ML-19
Mục lục tra cứu theo tên Việt Nam, ML-1
Muồng trâu (lá), 1256
Mực hoa trắng, 1251
Mướp đắng (quả), 1257

N

Naloxon hydroclorid, 651
Naloxon hydroclorid dihydrat, 651
Nam tỳ bà, 1224
Nang acetylcystein, 13
Nang acid tranexamic, 45
Nang alverin, 59
Nang ambroxol hydroclorid, 62
Nang amoxicilin, 85
Nang amoxicilin và cloxacilin, 88
Nang ampicilin, 99
Nang arginin, 104
Nang artemether, 106
Nang azithromycin, 128
Nang cefaclor, 197
Nang cefadroxil, 200
Nang cefdinir, 212
Nang cefixim, 217
Nang cefpodoxim, 227
Nang cefradin, 231
Nang cephalexin, 252
Nang clarithromycin, 272
Nang clindamycin, 277
Nang clofazimin, 279
Nang cloramphenicol, 284
Nang cloxacilin, 308
Nang doxycyclin, 365
Nang efavirenz, 371
Nang erythromycin stearat, 387
Nang fenofibrat, 413
Nang flucloxacilin, 418
Nang fluconazol, 420
Nang gabapentin, 429
Nang indinavir, 510
Nang indomethacin, 512
Nang itraconazol, 527
Nang ketoprofen, 542
Nang lincomycin, 576
Nang loperamid, 579
Nang mềm calcitriol, 182
Nang mềm progesteron, 797
Nang mềm vitamin A, 830
Nang mềm vitamin A và D, 830
Nang mềm vitamin E, 950
Nang ofloxacin, 698
Nang oseltamivir, 708
Nang oxytetracyclin, 719
Nang paracetamol, 728
Nang piracetam, 770
Nang piroxicam, 773
Nang rifampicin, 836
Nang rifampicin và isoniazid, 838
Nang sulpirid, 896
Nang tan trong ruột esomeprazol, 392
Nang tan trong ruột lansoprazol, 558
Nang tan trong ruột omeprazol, 702
Nang tetracyclin hydroclorid, 916
Náng hoa trắng (lá), 1258
Naphazolin nitrat, 653
Natri benzoat, 654
Natri bicarbonat, 662
Natri bromid, 655
Natri calci edetat, 656
Natri camphosulfonat, 657
Natri citrat, 658
Natri clorid, 659
Natri hydrocarbonat, 662
Natri hyposulfit, 667
Natri salicylat, 663
Natri sulfacetamid, 664
Natri sulfat, 665
Natri sulfat khan, 666
Natri sulfat ngậm mười phân tử nước, 665
Natri thiosulfat, 667
Nấm lim, 1229
Nấm trường thọ, 1229
Nần nghệ (thân rễ), 1259
Neomycin sulfat, 668
Nevirapin khan, 670
Nga truật (thân rễ), 1261
Ngải cứu, 1262

Ngải tím, 1261
Ngành ngạnh (lá), 1263
Nghệ (thân rễ), 1264
Nghệ đen, 1261
Ngọc mễ tu, 1301
Ngọc trúc (thân rễ), 1265
Ngoi (lá), 1266
Ngô công, 1267
Ngô thù du (quả), 1268
Ngũ bội tử, 1269
Ngũ gia bì chân chim (vỏ thân, vỏ cành), 1270
Ngũ gia bì gai (vỏ rễ, vỏ thân), 1271
Ngũ gia bì hương (vỏ rễ, vỏ thân), 1272
Ngũ vị tử, 1273
Nguyên hồ, 1140
Nguyên liệu để sản xuất đồ đựng máu và các chế phẩm máu, PL-441
Nguyên liệu làm đồ đựng, PL-438
Ngư tinh thảo, 1141
Ngưu bàng (quả), 1274
Ngưu bàng tử, 1274
Ngưu tất (rễ), 1275
Nha đảm tử, 1276
Nha loát thảo, 1079
Nhàu (quả), 1277
Nhàu (rễ), 1278
Nhân sâm (thân rễ và rễ), 1279
Nhân sâm Phú Yên, 1310
Nhân trần, 1280
Nhân trần tía, 1282
Nhiệt kế, PL-117
Nhót Nhật Bản, 1365
Nhót tây, 1365
Nhôm hydroxyd khô, 672
Nhôm phosphat khô, 672
Nhũ hương (gôm nhựa), 1282
Nhũ tương thuốc, PL-12
Nhục đậu khấu (hạt), 1283
Nhục thung dung (thân), 1284
Nhung hươu, 1236
Những quy định chung về kiểm tra chất lượng dược liệu, PL-271
Niclosamid khan, 673, P-51
Niclosamid monohydrat, 675
Nicotinamid, 677, P-51
Nifedipin, 678, P-52
Nifuroxazid, 681
Nikethamid, 682, P-52
Nipagin M, 627
Nipasol M, 804
Nitrazepam, 683
Nitrofurantoin, 684
Nivaquin phosphat, 296
Norfloxacin, 686
Núc nác (vỏ thân), 1285
Nút cao su dùng cho chai đựng thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền, PL-429
Nước cất, 688
Nước để pha thuốc tiêm, 688
Nước oxy già đậm đặc, 692
Nước oxy già loãng 3 %, 693
Nước oxy già loãng 10 %, 693
Nước tinh khiết, 690
Nước vô khuẩn để tiêm, 691
Nystatin, 694

O

Omeprazol, 701
Oresol, 704
Oseltamivir phosphat, 706
Ouabain, 709
Oxacilin natri monohydrat, 710
Oxygen, 712
Oxymetazolin hydroclorid, 714
Oxytetracyclin dihydrat, 716
Oxytetracyclin hydroclorid, 717

Ô

Ofloxacin, 697
Ô dược (rễ), 1287
Ô đầu (rễ củ), 1286
Ô tặc cốt, 1243
Ổi (lá), 1288
Ống nghiệm dùng trong các phép thử so sánh, PL-193

P

Pantoprazol natri, 721
Pantoprazol natri sesquihydrat, 721
Papaverin hydroclorid, 724, P-53
Paracetamol, 726, P-53
Pefloxacin mesilat, 737
Penicilamin, 740
Pepsin, 742
Perindopril Erbumin, 744
Perindopril *tert*-butylamin, 744
Pethidin hydroclorid, 747, P-54
Phá cố chỉ, 1088
Phản ứng màu của các penicilin và cephalosporin, PL-192
Phát hiện *Mycoplasma* bằng phương pháp nuôi cấy, PL-394
Phân tích nhiệt, PL-174
Phân tích thống kê kết quả định lượng sinh học, PL-328
Phấn phòng kỳ, 1289
Phenobarbital, 748, P-54
Phenol, 750
Phenoxymethylpenicilin, 751

Phenoxymethylpenicilin kali, 753
Phenylpropanolamin hydroclorid, 755
Phenytoin, 756, P-55
Phép thử các chất hạ áp, PL-298
Phép thử chất gây sốt, PL-298
Phép thử độ đồng đều đơn vị liều, PL-265
Phép thử độ đồng đều hàm lượng, PL-249
Phép thử độ đồng đều khối lượng, PL-249
Phép thử độ giải phóng dược chất của thuốc dán thấm qua da, PL-268
Phép thử độ hòa tan của dạng thuốc rắn phân liều, PL-250
Phép thử độ rã của thuốc đạn và thuốc trứng, PL-259
Phép thử độ rã của viên bao tan trong ruột, PL-263
Phép thử độ rã của viên nén và nang, PL-260
Phép thử histamin, PL-293
Phép thử nội độc tố vi khuẩn, PL-293
Phép thử xác định chiết kiệt alcaloid, PL-272
Phễu lọc thủy tinh xốp, PL-118
Phòng đảng sâm, 1156
Phòng kỷ (rễ), 1289
Phòng kỷ bắc, 1289
Phòng phong (rễ), 1289
Phổ hồng ngoại, P-1
Phổ huỳnh quang tia X, PL-130
Phổ khối, PL-125
Phổ khối - plasma cảm ứng (ICP-MS), PL-128
Phổ Raman, PL-131
Phthalylsulfathiazol, 758
Phù bình, 1082
Phụ tử, 1291
Phục linh, 1292
Phương pháp chế biến đông dược, PL-285
Phương pháp chuẩn độ bằng nitrit, PL-208
Phương pháp chuẩn độ complexon, PL-208
Phương pháp chuẩn độ đo ampe, PL-205
Phương pháp chuẩn độ đo điện thế, PL-205
Phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan, PL-209
Phương pháp điện di, PL-154
Phương pháp điện di mao quản, PL-157
Phương pháp lấy mẫu và lưu mẫu, PL-373
Phương pháp phân tích acid amin, PL-214
Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến, PL-120
Phương pháp quang phổ hồng ngoại, PL-122
Phương pháp quang phổ huỳnh quang, PL-123
Phương pháp quang phổ nguyên tử phát xạ và hấp thụ, PL-124
Phương pháp sắc ký giấy, PL-144
Phương pháp sắc ký khí, PL-145
Phương pháp sắc ký lỏng, PL-147
Phương pháp sắc ký lớp mỏng, PL-149
Phương pháp sắc ký rây phân tử, PL-151
Phytomenadion, 760
Pilocarpin nitrat, 762, P-55
Piperacilin natri, 764
Piperazin adipat, 765
Piperazin citrat, 766
Piperazin hydrat, 767
Piperazin phosphat, 768
Piracetam, 769
Piroxicam, 771
Poly (ethylen-vinyl acetat) dùng sản xuất đồ đựng và dây truyền dịch dinh dưỡng, PL-453
Polyethylen, PL-446
Polyethylen terephthalat để sản xuất đồ đựng chế phẩm không phải là thuốc tiêm, PL-451
Polymyxin B sulfat, 775
Polyolefin, PL-456
Polyoxyethylen, 777
Polypropylen dùng làm đồ đựng và nút cho thuốc tiêm truyền và thuốc nhỏ mắt, PL-460
Polysorbat 20, 777
Polysorbat 60, 778
Polysorbat 80, 779
Povidon, 780
Povidon iod, 784
Praziquantel, 785
Prednisolon, 787, P-56
Prednison, 789
Primaquin diphosphat, 791
Procain hydroclorid, 793
Procainamid hydroclorid, 795, P-56
Progesteron, 796, P-57
Promethazin hydroclorid, 798, P-57
Propranolol hydroclorid, 802, P-58
Propyl parahydroxybenzoat, 804
Propylen glycol, 806, P-58
Propylparaben, 804
Propylthiouracil, 806, P-59
Pyrantel embonat, 808
Pyrantel pamoat, 808
Pyrazinamid, 810, P-59
Pyridoxin hydroclorid, 812, P-60
Pyrimethamin, 814, P-60

Q

Qua lâu (hạt), 1293
Qua lâu (quả), 1294
Qua lâu tử, 1293
Quan âm biển, 1244
Quế (cành), 1295
Quế (vỏ thân, vỏ cành), 1296
Quế chi, 1295
Qui định chung, xliii
Qui định đối với tạp chất là dung môi tồn dư, PL-230
Qui giáp và qui bản, 1297
Quinapril hydroclorid, 815
Quinidin bisulfat, 817
Quinin dihydroclorid, 819
Quinin hydroclorid, 820

Quinin sulfat, 822
Quy trình thử nghiệm công hiệu *(in vivo)* của vắc xin viêm gan B tái tổ hợp, PL-398
Quỳ châm thảo, 1172

R

Ramipril, 824, P-61
Ranitidin hydroclorid, 826, P-61
Rau đắng đất, 1298
Rau má, 1299
Rau sam, 1300
Râu mèo, 1301
Râu ngô, 1301
Rẻ quạt (thân rễ), 1302
Retinol (vitamin A) tổng hợp đậm đặc dạng bột, 829
Retinol (vitamin A) tổng hợp đậm đặc dạng dầu, 829
Rễ kế, 1363
Riboflavin, 831
Riboflavin natri phosphat, 833
Riềng (thân rễ), 1303
Riềng lá nhọn, 1209
Rifampicin, 834, P-62
Ritonavir, 841
Rong mơ, 1304
Rotundin, 842
Roxithromycin, 845
Rutin, 848
Rutosid, 848
Rửa dụng cụ thuỷ tinh, PL-119
Rượu thuốc, PL-31

S

Sa nhân (quả), 1305
Sa sâm (rễ), 1306
Sa sâm bắc, 1306
Sài đất, 1306
Sài hồ (rễ), 1307
Sài hồ nam, 1236
Salbutamol, 851, P-62
Salbutamol sulfat, 853, P-63
Sáp ong trắng, 1309
Sáp ong vàng, 1309
Sắt (II) sulfat, 860
Sắn dây (rễ củ), 1310
Sắt (II) sulfat khô, 861
Sắt fumarat, 856
Sắt oxyd, 858
Sâm bố chính (rễ), 1310
Sâm cau, 1312
Sâm cau (thân rễ), 1311
Sâm đại hành (thân hành), 1312
Sâm gỗ, 1102
Sâm K5, 1313
Sâm nam, 1102
Sâm Ngọc Linh, 1313
Sâm Việt Nam (thân rễ và rễ), 1313
Sầu đâu cứt chuột, 1276
Sen (cây mầm), 1314
Sen (hạt), 1315
Sen (lá), 1316
Silicon, PL-432
Simvastatin, 863, P-63
Sinh địa, 1164
Sirô alimemazin, 53
Sirô promethazin hydroclorid, 801
Sirô thuốc, PL-11
Sói rừng, 1317
Sorbitol, 865
Sơn liên ngẫu, 1102
Sơn thù (quả), 1318
Sơn thù du, 1318
Sơn tra (quả), 1319
Spartein sulfat, 868
Spectinomycin hydroclorid, 869
Spiramycin, 870
Stavudin, 872
Stearyl alcol, 875
Streptomycin sulfat, 876
Strychnin sulfat, 879
Sucralfat, 880
Sulbactam natri, 881
Sulfadiazin, 883, P-64
Sulfadimidin, 885
Sulfadoxin, 886
Sulfaguanidin, 888
Sulfamethoxazol, 889, P-64
Sulfamethoxypyridazin, 891
Sulfasalazin, 892, P-65
Sulfathiazol, 894
Sulpirid, 895, P-65
Sultamicilin, 897
Sultamicilin tosilat dihydrat, 899
Sử quân tử, 1320

T

Tai Hồng, 1337
Tam nại, 1261
Tam thất (rễ củ), 1321
Tamoxifen citrat, 901, P-66
Tang bạch bì, 1137
Tang chi, 1135
Tang diệp, 1136
Tang ký sinh, 1322
Tang thầm, 1137
Tartrazin, 902
Táo (hạt), 1323

Táo nhân, 1323
Tạo giác, 1087
Tạo giác thích, 1086
Tắc kè, 1324
Tầm vôi, 1326
Tâm sen, 1314
Tầm gửi, 1325
Tầm gửi trên cây dâu, 1322
Tần giao (rễ), 1326
Tất bát (quả), 1327
Telmisartan, 904
Tenoxicam, 906
Terbutalin sulfat, 909
Terfenadin, 910, P-66
Terpin hydrat, 912
Tetracain hydroclorid, 913
Tetracyclin hydroclorid, 915
Tế tân (rễ và thân rễ), 1328
Thạch cao, 1329
Thạch hộc (thân), 1330
Thạch xương bồ lá to, 1382
Than hoạt tính, 919
Thanh bì, 1333
Thanh cao, 1332
Thanh cao hoa vàng (lá), 1332
Thanh hao hoa vàng, 1332
Thảo quả (quả), 1335
Thảo quyết minh (hạt), 1335
Thăng ma (thân rễ), 1336
Theophylin, 920, P-67
Theophylin ethylendiamin, 66
Thị đế, 1337
Thiamin hydroclorid, 922
Thiamin nitrat, 925
Thiamphenicol, 928
Thiên đông, 1339
Thiên ma (thân rễ), 1338
Thiên môn đông (rễ), 1339
Thiên niên kiện (thân rễ), 1340
Thiên trúc hoàng, 1340
Thiền liền, 1165
Thiopental natri và natricarbonat, 929
Thiopental natri, 929, P-67
Thích tật lê, 1075
Thỏ ty tử, 1341
Thông thảo (lõi thân), 1345
Thổ cam thảo, 1096
Thổ hào sâm, 1310
Thổ hoàng liên (thân rễ), 1342
Thổ phục linh (thân rễ), 1344
Thuật ngữ dạng thuốc theo mô hình giải phóng (phóng thích) dược chất, PL-37
Thục địa, 1345
Thuốc bọt y tế, PL-30
Thuốc bột, PL-13
Thuốc bột aspartam, 116
Thuốc bột natri hydrocarbonat, 662
Thuốc bột sorbitol, 867
Thuốc bột uống bù dịch, 704
Thuốc cốm, PL-14
Thuốc dán thấm qua da và cao dán, PL-15
Thuốc đặt, PL-16
Thuốc đỏ, 621
Thuốc giọt nikethamid, 683
Thuốc hít, PL-23
Thuốc hoàn, PL-17
Thuốc khí dung, PL-23
Thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc, PL-18
Thuốc mỡ acid boric 10 %, 28
Thuốc mỡ benzosali, 26
Thuốc mỡ hydrocortison acetat, 486
Thuốc mỡ kẽm oxyd, 544
Thuốc mỡ nystatin, 695
Thuốc mỡ tra mắt tetracyclin hydroclorid, 917
Thuốc nang, PL-19
Thuốc nhỏ mắt betamethason, 150
Thuốc nhỏ mắt ciprofloxacin, 269
Thuốc nhỏ mắt, PL-20
Thuốc nhỏ mắt cloramphenicol, 285
Thuốc nhỏ mắt cloramphenicol và dexamethason natri phosphat, 289
Thuốc nhỏ mắt gentamicin, 436
Thuốc nhỏ mắt hydrocortison và neomycin, 487
Thuốc nhỏ mắt kẽm sulfat, 545
Thuốc nhỏ mắt natri clorid 0,9 %, 660
Thuốc nhỏ mắt neomycin, 669
Thuốc nhỏ mắt ofloxacin, 699
Thuốc nhỏ mắt tobramycin, 946
Thuốc nhỏ mũi oxymetazolin, 715
Thuốc nhỏ mũi và thuốc xịt mũi dạng lỏng, PL-21
Thuốc nhỏ mũi xylometazolin, 982
Thuốc nhỏ tai cloramphenicol, 286
Thuốc nhỏ tai và thuốc xịt vào tai, PL-22
Thuốc thang, PL-32
Thuốc tiêm acid ascorbic, 24
Thuốc tiêm adrenalin, 50
Thuốc tiêm amikacin, 65
Thuốc tiêm aminophylin, 67
Thuốc tiêm atropin sulfat, 123
Thuốc tiêm cafein và natri benzoat, 168
Thuốc tiêm calci clorid 10 %, 171
Thuốc tiêm calci gluconat, 174
Thuốc tiêm clorpromazin hydroclorid, 302
Thuốc tiêm cyanocobalamin, 321
Thuốc tiêm dexamethason, 333
Thuốc tiêm diazepam, 341
Thuốc tiêm diclofenac natri, 345
Thuốc tiêm dimercaprol, 356
Thuốc tiêm epinephrin, 50
Thuốc tiêm ephedrin hydroclorid, 377

Thuốc tiêm gentamicin, 437
Thuốc tiêm glucose, 461
Thuốc tiêm hydrocortison acetat, 487
Thuốc tiêm hydroxocobalamin, 491
Thuốc tiêm kanamycin, 534
Thuốc tiêm lidocain, 574
Thuốc tiêm lincomycin, 577
Thuốc tiêm methylprednisolon acetat, 638
Thuốc tiêm metoclopramid, 641
Thuốc tiêm morphin hydroclorid, 650
Thuốc tiêm natri clorid, 661
Thuốc tiêm natri hydrocarbonat, 663
Thuốc tiêm piracetam, 771
Thuốc tiêm procain hydroclorid, 794
Thuốc tiêm progesteron, 798
Thuốc tiêm pyridoxin hydroclorid, 813
Thuốc tiêm quinin dihydroclorid, 820
Thuốc tiêm spartein sulfat, 868
Thuốc tiêm thiamin hydroclorid, 924
Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, PL-26
Thuốc tiêm tobramycin, 947
Thuốc tiêm truyền glucose, 462
Thuốc tiêm truyền metronidazol, 644
Thuốc tiêm truyền natri clorid đẳng trương, 661
Thuốc tiêm truyền paracetamol, 729
Thuốc tiêm vitamin B_1, 924
Thuốc tiêm vitamin B_6, 813
Thuốc tiêm vitamin C, 24
Thuốc viên nén, PL-28
Thuyền thoái, 1346
Thủy xương bồ, 1382
Thử độc tính bất thường, PL-299
Thử giới hạn nhiễm khuẩn, PL-300
Thử nghiệm nhận dạng huyết thanh miễn dịch, PL-371
Thử nghiệm nhận dạng thành phần bạch hầu - uốn ván - ho gà trong vắc xin DTwP hấp phụ, PL-378
Thử vô khuẩn, PL-311
Thừng mực lá to, 1251
Thương lục (rễ củ), 1347
Thương nhĩ tử, 1210
Thương truật (thân rễ), 1348
Tía tô (lá), 1349
Tía tô (quả), 1350
Tía tô (thân), 1351
Ticarcilin natri, 930, P-68
Tiên hạc thảo, 1231
Tiên mao, 1311
Tiền hồ (rễ), 1351
Tiêu dài, 1327
Tiêu lá tim, 1327
Tiêu lốt, 1327
Tiêu thất, 1327
Tiểu hồi (quả), 1352
Tiểu kinh giới, 1223
Timolol maleat, 932, P-68
Tinh bột biến tính natri glycolat typ A, 935
Tinh bột biến tính natri glycolat typ B, 936
Tinh bột biến tính natri glycolat typ C, 937
Tinh bột gạo, 938
Tinh bột khoai tây, 939
Tinh bột lúa mì, 939
Tinh bột ngô, 940
Tinh bột sắn, 941
Tinh bột thủy phân, 941
Tinh dầu bạc hà, 1398
Tinh dầu bạch đàn, 1399
Tinh dầu gừng, 1399
Tinh dầu hồi, 1400
Tinh dầu húng chanh, 1400
Tinh dầu hương nhu trắng, 1400
Tinh dầu long não, 1401
Tinh dầu nghệ, 1402
Tinh dầu quế, 1402
Tinh dầu Tần dày lá, 1400
Tinh dầu tràm, 1403
Tinh tuyết thảo, 1299
Tinidazol, 942
Titan dioxyd, 944
Toan táo nhân, 1323
Toàn yết, 1353
Tobramycin, 945
Tóc tiên leo, 1339
Tỏi (căn hành), 1354
Tỏi lào, 1312
Tolbutamid, 951, P-69
Tô diệp, 1349
Tô mộc, 1354
Tô ngạnh, 1351
Tô tử, 1350
Trạch tả (thân rễ), 1355
Tràm (cành và lá), 1356
Tramadol hydroclorid, 953, P-69
Trắc bá, 1357
Trắc bách diệp, 1357
Trần bì, 1358
Tri mẫu (thân rễ), 1360
Triamcinolon acetonid, 954, P-70
Tricloromethan, 295
Triglycerid mạch trung bình, 957
Trihexyphenidyl hydroclorid, 959
Trimetazidin hydroclorid, 961
Trimethoprim, 964, P-70
Trinh nữ hoàng cung (lá), 1360
Trư linh, 1362
Trư nha tạo, 1087
Trữ ma căn, 1176
Tử bình, 1082
Tử uyển (rễ và thân rễ), 1364
Tuberculin PPD, 996
Tục đoạn (rễ), 1363

Tỳ bà diệp, 1365
Tỳ giải (thân rễ), 1366

U

Uất kim, 1264
Uy linh tiên (rễ và thân rễ), 1367

V

Valproat natri, 967
Vancomycin hydroclorid, 969
Vàng đắng (thân), 1368
Vanilin, 971
Vaselin, 972
Vắc xin bạch hầu hấp phụ, 998
Vắc xin bạch hầu, uốn ván hấp phụ dùng cho người lớn và vị thành niên, 1002
Vắc xin bạch hầu, uốn ván, ho gà, viêm gan B và HIB (DT_wP - HEB - HIB), 1007
Vắc xin bạch hầu, uốn ván và ho gà hấp phụ (DTwP), 1000
Vắc xin bại liệt bất hoạt (IPV), 1014
Vắc xin bại liệt uống, 1015
Vắc xin BCG, 1016
Vắc xin cúm bất hoạt, 1017
Vắc xin dại tế bào dùng cho người, 1020
(Các) Vắc xin dùng cho người, 997
Vắc xin *Haemophilus influenzae* typ b cộng hợp, 1022
Vắc xin não mô cầu Polysaccharid cộng hợp, 1024
Vắc xin phế cầu, 1025
Vắc xin phế cầu cộng hợp hấp phụ, 1027
Vắc xin phối hợp bạch hầu, uốn ván, ho gà vô bào (DTaP) hấp phụ, 1004
Vắc xin phối hợp viêm gan A bất hoạt, hấp thụ và vắc xin viêm gan B tái tổ hợp, hấp thụ, 1056
Vắc xin phòng Papillomavirus ở người (tái tổ hợp), 1029
Vắc xin quai bị, 1034
Vắc xin rota sống giảm độc lực (uống), 1036
Vắc xin rubella, 1038
Vắc xin sởi, 1041
Vắc xin sởi, quai bị và rubella (vắc xin MMR), 1041
Vắc xin tả uống bất hoạt, 1043
Vắc xin thủy đậu, 1049
Vắc xin thương hàn uống, 1045
Vắc xin thương hàn Vi polysaccharid, 1047
Vắc xin uốn ván hấp phụ, 1013
Vắc xin viêm gan A bất hoạt, hấp thụ, 1050
Vắc xin viêm gan A bất hoạt, virosom, 1052
Vắc xin viêm gan A sống giảm độc lực, 1053
Vắc xin viêm gan B tái tổ hợp, 1054
Vắc xin viêm não Nhật Bản, 1058
Vẩy rồng, 1222
Vẩy Tê tê, 1379
Vẩy Trút, 1379
Verapamil hydroclorid, 973, P-71
Viên bao tan trong ruột aspirin, 19
Viên đặt nystatin, 696
Viên đặt paracetamol, 730
Viên nén acebutolol, 6
Viên nén acenocoumarol, 8
Viên nén acetazolamid, 10
Viên nén aciclovir, 16
Viên nén acid acetylsalicylic, 19
Viên nén acid ascorbic, 25
Viên nén acid folic, 31
Viên nén acid mefenamic, 34
Viên nén acid nalidixic, 41
Viên nén acid tranexamic, 46
Viên nén albendazol, 52
Viên nén alimemazin, 54
Viên nén alopurinol, 57
Viên nén ambroxol hydroclorid, 63
Viên nén aminophylin, 68
Viên nén amiodaron, 70
Viên nén amitriptylin, 73
Viên nén amlodipin, 75
Viên nén amodiaquin hydroclorid, 77
Viên nén amoxicilin, 86
Viên nén amoxicilin và acid clavulanic, 87
Viên nén artemether, 107
Viên nén artemether và lumefantrin, 108
Viên nén aspirin, 19
Viên nén aspirin và cafein, 21
Viên nén atenolol, 118
Viên nén atorvastatin, 121
Viên nén atropin sulfat, 124
Viên nén bao tan trong ruột acid acetylsalicylic, 19
Viên nén bao tan trong ruột bisacodyl, 156
Viên nén bao tan trong ruột diclofenac, 346
Viên nén bao tan trong ruột esomeprazol, 394
Viên nén bao tan trong ruột pantoprazol, 722
Viên nén berberin clorid, 144
Viên nén betamethason, 146
Viên nén biotin, 154
Viên nén bromhexin hydroclorid, 163
Viên nén calci và vitamin D_3, 169
Viên nén captopril, 187
Viên nén carbamazepin, 189
Viên nén cefadroxil, 201
Viên nén cefixim, 219
Viên nén cefpodoxim, 228
Viên nén cefuroxim, 240
Viên nén cephalexin, 253
Viên nén cetirizin, 255
Viên nén chymotrypsin, 259
Viên nén cimetidin, 264
Viên nén cinarizin, 266
Viên nén ciprofloxacin, 270
Viên nén clarithromycin, 273

Viên nén clopidogrel, 282
Viên nén cloramphenicol, 287
Viên nén cloroquin phosphat, 297
Viên nén clorpheniramin, 299
Viên nén clorpromazin hydroclorid, 303
Viên nén codein phosphat, 313
Viên nén colchicin, 315
Viên nén colecalciferol, 317
Viên nén cortison, 319
Viên nén cotrimoxazol, 966
Viên nén cyproheptadin hydroclorid, 323
Viên nén dapson, 324
Viên nén dexamethason, 328
Viên nén dexclorpheniramin, 336
Viên nén dexpanthenol, 338
Viên nén dextromethorphan hydrobromid, 340
Viên nén diazepam, 342
Viên nén diltiazem, 351
Viên nén dimenhydrinat, 354
Viên nén diphenhydramin, 358
Viên nén domperidon, 362
Viên nén đặt âm đạo clotrimazol, 306
Viên nén enalapril, 374
Viên nén ephedrin hydroclorid, 377
Viên nén ergocalciferol, 380
Viên nén erythromycin, 382
Viên nén erythromycin stearat, 387
Viên nén ethambutol, 397
Viên nén ethambutol và isoniazid, 398
Viên nén ethinylestradiol, 404
Viên nén famotidin, 409
Viên nén fexofenadin, 415
Viên nén furosemid, 427
Viên nén gabapentin, 430
Viên nén Gardenal, 749
Viên nén glibenclamid, 440
Viên nén glibenclamid và metformin, 441
Viên nén gliclazid, 444
Viên nén glimepirid, 446
Viên nén glimepirid và metformin, 448
Viên nén glipizid, 451
Viên nén glipizid và metformin, 452
Viên nén glucosamin, 458
Viên nén glyburid và metformin, 441
Viên nén glyceryl trinitrat, 469
Viên nén griseofulvin, 471
Viên nén haloperidol, 475
Viên nén heptaminol, 478
Viên nén hydroclorothiazid, 483
Viên nén hyoscin butylbromid, 497
Viên nén ibuprofen, 500
Viên nén imipramin, 504
Viên nén indapamid, 507
Viên nén indomethacin, 513
Viên nén irbesartan, 516
Viên nén isoniazid, 519
Viên nén isosorbid dinitrat, 522
Viên nén isosorbid mononitrat, 524
Viên nén kali clorid, 530
Viên nén ketoconazol, 539
Viên nén lamivudin, 549
Viên nén lamivudin và zidovudin, 551
Viên nén levodopa, 562
Viên nén levodopa và carbidopa, 563
Viên nén levofloxacin, 565
Viên nén levomepromazin, 567
Viên nén levonorgestrel, 570
Viên nén levothyroxin, 572
Viên nén loperamid, 580
Viên nén loratadin, 585
Viên nén losartan kali, 588
Viên nén lovastatin, 591
Viên nén magnesi - B6, 602
Viên nén magnesi - nhôm hydroxyd, 600
Viên nén mebendazol, 611
Viên nén mefloquin, 614
Viên nén meloxicam, 616
Viên nén metformin, 623
Viên nén methionin, 627
Viên nén methyldopa, 633
Viên nén methylprednisolon, 635
Viên nén metoclopramid, 642
Viên nén metronidazol, 644
Viên nén metronidazol và nystatin, 645
Viên nén metronidazol và spiramycin, 646
Viên nén natri thiosulfat, 667
Viên nén nevirapin, 671
Viên nén niclosamid, 676
Viên nén nicotinamid, 677
Viên nén nifedipin, 679
Viên nén nitrofurantoin, 685
Viên nén norfloxacin, 687
Viên nén nystatin, 696
Viên nén ofloxacin, 700
Viên nén papaverin hydroclorid, 725
Viên nén paracetamol, 731
Viên nén paracetamol và cafein, 733
Viên nén paracetamol và clorpheniramin, 734
Viên nén paracetamol và codein, 735
Viên nén paracetamol và ibuprofen, 736
Viên nén pefloxacin mesylat, 739
Viên nén penicilin V, 752
Viên nén penicilin V kali, 754
Viên nén perindopril *tert*-butylamin, 746
Viên nén phenobarbital, 749
Viên nén phenytoin, 757
Viên nén phthalylsulfathiazol, 759
Viên nén phytomenadion, 761
Viên nén piperazin phosphat, 769
Viên nén piroxicam, 774

Viên nén praziquantel, 786
Viên nén prednisolon, 788
Viên nén primaquin diphosphat, 792
Viên nén promethazin hydroclorid, 801
Viên nén propranolol, 803
Viên nén propylthiouracil, 807
Viên nén pyrantel pamoat, 809
Viên nén pyrazinamid, 811
Viên nén pyridoxin hydroclorid, 814
Viên nén quinin sulfat, 823
Viên nén ramipril, 825
Viên nén ranitidin, 828
Viên nén riboflavin, 833
Viên nén rifampicin, 837
Viên nén rifampicin, isoniazid và pyrazinamid, 839
Viên nén rotundin, 844
Viên nén roxithromycin, 847
Viên nén Rutin C, 850
Viên nén rutin, 849
Viên nén rutin và acid ascorbic, 850
Viên nén salbutamol, 855
Viên nén sắt (II) sulfat, 862
Viên nén sắt fumarat và acid folic, 857
Viên nén simvastatin, 864
Viên nén spiramycin, 872
Viên nén stavudin, 874
Viên nén sủi calci gluconat, 172
Viên nén sulfadoxin và pyrimethamin, 887
Viên nén sulfaguanidin, 889
Viên nén sulfamethoxazol, 890
Viên nén telmisartan, 905
Viên nén tenoxicam, 908
Viên nén terfenadin, 911
Viên nén tetracyclin hydroclorid, 918
Viên nén theophylin, 922
Viên nén thiamin, 926
Viên nén timolol, 934
Viên nén tinidazol, 943
Viên nén tolbutamid, 952
Viên nén trihexyphenidyl, 960
Viên nén trimeprazin, 54
Viên nén trimetazidin, 963
Viên nén valproat natri, 968
Viên nén vinpocetin, 980
Viên nén vitamin B_1, 926
Viên nén vitamin B_1, B_6 và B_{12}, 927
Viên nén vitamin B_2, 833
Viên nén vitamin B_6, 814
Viên nén vitamin C, 25
Viên nén zidovudin, 985
Viên ngậm amphotericin, 91
Viên sủi paracetamol, 732
Viễn chí (rễ), 1369
Vinblastin sulfat, 974, P-71
Vincristin sulfat, 977, P-72
Vinpocetin, 979
Vitamin B_6, 812
Vitamin C, 23
Vitamin D_2, 378
Vitamin D_3, 316
Vitamin K_1, 760
Vitamin P, 848
Vỏ hà, 1248
Vỏ hàu, 1248
Vỏ nang cứng gelatin, 433
Vỏ rễ dâu, 1137
Vọng cách (lá), 1370
Vối (lá), 1371
Vối (nụ hoa), 1372
Vông nem (lá), 1373
Vừng đen (hạt), 1374

X

Xa tiền tử, 1239
Xà sàng (quả), 1375
Xạ can, 1302
Xác định acid acetic trong peptid tổng hợp, PL-237
Xác định acid aristolochic I trong dược liệu, PL-290
Xác định an toàn chung của vắc xin và sinh phẩm, PL-372
Xác định BSA tồn dư trong vắc xin, PL-400
Xác định các chất bảo quản kháng khuẩn, PL-238
Xác định các chất chiết được trong dược liệu, PL-278
Xác định các chất oxy hóa, PL-184
Xác định carbon hữu cơ toàn phần trong nước dùng cho ngành dược, PL-184
Xác định chất gây sốt trong vắc xin và sinh phẩm, PL-372
Xác định chất không bị xà phòng hóa, PL-183
Xác định chỉ số acetyl, PL-180
Xác định chỉ số acid, PL-180
Xác định chỉ số ester, PL-180
Xác định chỉ số hydroxyl, PL-180
Xác định chỉ số iod, PL-181
Xác định chỉ số khúc xạ, PL-163
Xác định chỉ số peroxyd, PL-182
Xác định chỉ số pH, PL-163
Xác định chỉ số trương nở, PL-285
Xác định chỉ số xà phòng hóa, PL-182
Xác định công hiệu của vắc xin bại liệt uống, PL-381
Xác định công hiệu thành phần bạch hầu trong vắc xin hấp phụ chứa giải độc tố bạch hầu, PL-383
Xác định công hiệu thành phần ho gà toàn tế bào trong vắc xin phối hợp, hấp phụ, PL-385
Xác định công hiệu thành phần uốn ván trong vắc xin hấp phụ chứa giải độc tố uốn ván, PL-382
Xác định đậm độ vi khuẩn ho gà, PL-367
Xác định điện dẫn suất, PL-172
Xác định độ ẩm tồn dư trong vắc xin, sinh phẩm đông khô, PL-394
Xác định độ chân không của vắc xin BCG, PL-365

Xác định độ nhớt của chất lỏng, PL-164
Xác định độ phân tán của vắc xin BCG, PL-366
Xác định độ sống của vắc xin BCG, PL-364
Xác định độ thẩm thấu, PL-171
Xác định độ tinh khiết kháng nguyên HBsAg, PL-396
Xác định độ trong của dung dịch, PL-193
Xác định độc tố thần kinh tồn dư trong vắc xin bại liệt uống, PL-380
Xác định dung môi tồn dư, PL-225
Xác định ethylen oxyd và dioxan tồn dư, PL-235
Xác định giới hạn Amoni, PL-195
Xác định giới hạn Arsen, PL-195
Xác định giới hạn các tạp chất, PL-195
Xác định giới hạn Calci, PL-196
Xác định giới hạn carbon monoxyd trong khí y tế, PL-202
Xác định giới hạn Chì trong đường, PL-196
Xác định giới hạn Clorid, PL-196
Xác định giới hạn Fluorid, PL-196
Xác định giới hạn Kali, PL-197
Xác định giới hạn kim loại nặng trong dược liệu và trong dầu béo, PL-200
Xác định giới hạn kim loại nặng, PL-197
Xác định giới hạn Magnesi, PL-202
Xác định giới hạn Magnesi và kim loại kiềm thổ, PL-202
Xác định giới hạn Nhôm, PL-200
Xác định giới hạn Nickel trong polyol, PL-200
Xác định giới hạn Phosphat, PL-201
Xác định giới hạn Sắt, PL-202
Xác định giới hạn Sulfat, PL-202
Xác định giới hạn tiểu phân, PL-263
Xác định góc quay cực và góc quay cực riêng, PL-166
Xác định hàm lượng aflatoxin B_1 trong dược liệu, PL-288
Xác định hàm lượng cesi trong vắc xin và sinh phẩm, PL-397
Xác định hàm lượng ethanol, PL-222
Xác định hàm lượng formaldehyd tồn dư trong vắc xin và sinh phẩm, PL-387
Xác định hàm lượng lipid trong vắc xin và sinh phẩm, PL-396
Xác định hàm lượng methanol và propan-2-ol, PL-225
Xác định hàm lượng natri clorid với sự có mặt của protein bằng phương pháp định lượng gián tiếp (phương pháp Charpentier-Volhard), PL-388
Xác định hàm lượng nhôm (Al^{+++}) trong vắc xin và sinh phẩm, PL-388
Xác định hàm lượng nitơ protein của vắc xin và sinh phẩm bằng thuốc thử Nessler, PL-391
Xác định hàm lượng nitơ toàn phần của vắc xin và sinh phẩm bằng thuốc thử Nessler, PL-377
Xác định hàm lượng nước bằng phương pháp cất với dung môi, PL-279
Xác định hàm lượng phenol trong vắc xin và sinh phẩm, PL-389
Xác định hàm lượng polysaccharid trong vắc xin và sinh phẩm, PL-396
Xác định hàm lượng protein toàn phần trong vắc xin và sinh phẩm, PL-392
Xác định hàm lượng saccharid tổng số bằng phương pháp orcinol, PL-397
Xác định hàm lượng thimerosal trong vắc xin và sinh phẩm, PL-389
Xác định hàm lượng Tween 20 trong vắc xin và sinh phẩm, PL-367
Xác định hàm lượng Vi polysaccharid của vắc xin thương hàn Vi polysaccharid, PL-395
Xác định hiệu giá huyết thanh kháng dại, PL 377
Xác định hiệu giá huyết thanh kháng độc tố bạch hầu, PL-375
Xác định hiệu giá huyết thanh kháng độc tố uốn ván, PL-376
Xác định hiệu lực vắc xin dại theo phương pháp NIH, PL-390
Xác định hiệu quả kháng khuẩn của chất bảo quản, PL-316
Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật, PL-318
Xác định khối lượng riêng của chất rắn, PL-173
Xác định khối lượng riêng thô và khối lượng riêng gõ của bột, PL-177
Xác định khối lượng riêng và tỷ trọng, PL-166
Xác định lưu huỳnh dioxyd, PL-183
Xác định mất khối lượng do làm khô, PL-203
Xác định màu sắc của dung dịch, PL-193
Xác định nhiệt độ đông đặc, PL-167
Xác định nhiệt độ nóng chảy, khoảng nóng chảy và điểm nhỏ giọt, PL-168
Xác định nhiệt độ sôi và khoảng chưng cất, PL-170
Xác định pH của vắc xin và sinh phẩm, PL-392
Xác định tạp chất lẫn trong dược liệu, PL-279
Xác định tính an toàn vắc xin DTwP hấp phụ, PL-366
Xác định tro không tan trong acid, PL-203
Xác định tro sulfat, PL-204
Xác định tro tan trong nước, PL-204
Xác định tro toàn phần, PL-204
Xác định tỷ lệ vụn nát của dược liệu, PL-279
Xác ve sầu, 1346
Xích đồng nam (rễ), 1376
Xích thược (rễ), 1377
Xoan rừng, 1276
Xương bồ, 1382
Xuyên bối mẫu, 1089
Xuyên khung (thân rễ), 1378
Xuyên sơn giáp, 1379
Xuyên tâm liên, 1380
Xuyên tiêu (quả), 1382
Xylometazolin hydroclorid, 980, P-72

Y

Ý dĩ (hạt), 1384
Yêu cầu chung đối với các chế phẩm probiotic, PL-34

Z

Zidovudin, 983, P-73

MỤC LỤC TRA CỨU

Theo tên Latin

A

Abacaviri sulfas, 3
Acebutolol hydrochloridum, 4
Acenocoumarolum, 7
Acetazolamidum, 9
Acetylcysteinum, 11
Aciclovirum, 14
Acid mefenamicum, 33
Acidi methacrylici et ethylis acrylatis polymerisati 1 : 1 dispersio 30 per centum, 37
Acidi methacrylici et ethylis acrylatis polymerisatum (1 : 1), 36
Acidi methacrylici et methylis methacrylatis polymerisatum (1 : 1), 38
Acidi methacrylici et methylis methacrylatis polymerisatum (1 : 2), 39
Acidum acetylsalicylicum, 17
Acidum aminocaproicum, 22
Acidum ascorbicum, 23
Acidum benzoicum, 26
Acidum boricum, 27
Acidum citricum monohydricum, 29
Acidum folicum, 30
Acidum hydrochloricum dilutum, 33
Acidum hydrochloricum, 32
Acidum nalidixicum, 40
Acidum nicotinicum, 42
Acidum salicylicum, 43
Acidum tranexamicum, 44
Adrenalinum acidum tartras, 49
Adrenalinum, 47
Aerosolum, PL-23
Aether anaesthesicus, 401
Aether medicinalis, 402
Aetheroleum Anisi stellati, 1400
Aetheroleum Cajuputi, 1403
Aetheroleum Cinnamomi camphorae, 1401
Aetheroleum Cinnamomi, 1402
Aetheroleum Curcumae, 1402
Aetheroleum Eucalypti, 1399
Aetheroleum Menthae arvensis, 1398
Aetheroleum Ocimi gratissimi, 1400
Aetheroleum Plectranthi amboinici, 1400
Aetheroleum Zingiberis, 1399
Albendazolum, 51
Alcohol cetylicus et stearylicus, 256
Alcohol cetylicus, 257
Alcohol stearylicus, 875
Alcoholaturae, PL-31
Alimemazini tartras, 53
Allopurinolum, 55
Aloe, 1233
Alpha tocopherolum, 948
Alpha tocopheryli acetas, 949
Aluminii hydroxydum siccum, 672
Aluminii phosphas siccum, 672
Alverin citratum, 58
Ambroxoli hydrochloridum, 60
Amikacinum, 64
Aminophyllinum, 66
Amiodaroni hydrochloridum, 69
Amitriptylini hydrochloridum, 72
Amlodipini besilas, 74
Amodiaquini hydrochloridum, 76
Amonii chloridum, 78
Amophotericincum B, 89
Amoxicillini et Acidi clavulanici pulvis ad injectionem, 82
Amoxicillini pro injectione, 81
Amoxicillinum natricum, 79
Amoxicillinum trihydricum, 83
Ampicillini et Sulbactami pulvis ad injectionem, 97
Ampicillini pro injectione, 95
Ampicillinum natricum, 93
Ampicillinum trihydratum, 98
Ampicillinum, 92
Amylum Manihoti, 941
Amylum mays, 940
Amylum oryzae, 938
Amylum pregelificatum, 941
Amylum Solani, 939
Amylum Tritici, 939
Aqua destillata, 688
Aqua pro injectione, 688
Aqua purificata, 690
Aqua sterilis pro injectione, 691
Argenti nitras, 132
Argentum vitellinicum, 133
Arginini aspartas, 102
Arginini hydrochloridum, 103
Argininum, 100
Arillus Longan, 1232
Arillus Momordicae cochinchinensis, 1176
Artemetherum, 105
Artemisinium, 110
Artesunati pulvis ad injectionem, 113
Artesunatum, 111
Aspartamum, 114
Atenololum, 116
Atorvastatinum calcium trihydricum, 119
Atropini sufas, 122
Attapulgitum, 125
Auricularia Chloramphenicoli, 286
Azithromycinum, 126

B

Bacitracinum, 129
Barii sulfas pro suspensio, 134
Barii sulfas, 133
Benzalkonii chloridum, 135

Benzathini benzylpenicillini ad injectionem, 137
Benzathinum benzylpenicillinum, 136
Benzoinum, 1099
Benzylpenicilinum kalicum, 139
Benzylpenicilinum natricum, 140
Benzylpenicillini pro injectione, 142
Berberini chloridum, 142
Betamethasoni dipropionas, 147
Betamethasoni natrii phosphas, 149
Betamethasoni valeras, 152
Betamethasonium, 144
Biotinum, 153
Bisacodylum, 154
Bisoprololi fumaras, 157
Bombyx Botryticatus, 1326
Bromhexini hydrochloridum, 162
Bulbus Allii sativi, 1354
Bulbus Eleutherinis subaphyllae, 1312
Bulbus Fritillariae, 1089
Bulbus Lilii, 1069
Bupivacaini hydrochloridum, 164
tert-Butylamini Perindoprilum, 744

C

Cacumen Platycladi, 1357
Caffeinum, 166
Calci sulfat ustus, 160
Calcii carbonas, 168
Calcii chloridum dihydricum, 170
Calcii gluconas pro injectione, 173
Calcii gluconas, 171
Calcii glycerophosphas, 175
Calcii hydroxydum, 176
Calcii lactas pentahydricus, 177
Calcii lactas trihydricus, 178
Calcii pantothenas, 179
Calcii phosphas, 180
Calcitriolum, 181
Calyx Kaki, 1337
Camphora racemica, 182
Camphora, 183
Capsulae Acetylcysteini, 13
Capsulae Acidi tranexamici, 45
Capsulae Alverini, 59
Capsulae Ambroxoli hydrochloridi, 62
Capsulae Amoxicillini et Cloxacillini, 88
Capsulae Amoxicillini, 85
Capsulae Ampicillini, 99
Capsulae Arginini, 104
Capsulae Artemetheri, 106
Capsulae Azithromycini, 128
Capsulae Cefaclori, 197
Capsulae Cefadroxili, 200
Capsulae Cefdiniri, 212
Capsulae Cefiximi, 217
Capsulae Cefpodoximi, 227
Capsulae Cefradini, 231
Capsulae Cephalexini, 252
Capsulae Chloramphenicoli, 284
Capsulae Clarithromycini, 272
Capsulae Clindamycini, 277
Capsulae Clofazimini, 279
Capsulae Cloxacillini, 308
Capsulae Doxycyclini, 365
Capsulae Efavirenzi, 371
Capsulae Erythromycini stearatis, 387
Capsulae Esomeprazoli, 392
Capsulae Fenofibratis, 413
Capsulae Flucloxacillini, 418
Capsulae Fluconazoli, 420
Capsulae Gabapentini, 429
Capsulae Indinaviri, 510
Capsulae Indomethacini, 512
Capsulae Itraconazoli, 527
Capsulae Ketoprofeni, 542
Capsulae Lansoprazoli, 558
Capsulae Lincomycini, 576
Capsulae Loperamidi, 579
Capsulae Ofloxacini, 698
Capsulae Omeprazoli, 702
Capsulae Oxytetracyclini, 719
Capsulae Paracetamoli, 728
Capsulae Piracetami, 770
Capsulae Piroxicami, 773
Capsulae Rifampicini et Isoniazidi, 838
Capsulae Rifampicini, 836
Capsulae Sulpiridi, 896
Capsulae Tetracyclini hydrocloridi, 916
Capsulae, PL-19
Capsulea Oseltamiviri, 708
Captoprilum, 185
Carapax et Plastrum Testudinis, 1297
Carapax Trionycis, 1249
Carbamazepinum, 188
Carbidopum, 190
Carbo activatus, 919
Carbomera, 191
Carboxymethylamylum natricum A, 935
Carboxymethylamylum natricum B, 936
Carboxymethylamylum natricum C, 937
Carmellosum natricum, 193
Carmelosum calcicum, 192
Caulis Coscinii fenestrati, 1368
Caulis cum folium Lonicerae, 1220
Caulis et folium Gymnemae sylvestris, 1139
Caulis et Radix Fibraureae, 1186
Caulis Perillae frutescensis, 1351
Caulis Spatholobi suberecti, 1211
Caulis Tinosporae sinensis, 1138

Cefaclorum, 194
Cefadroxilum monohydricum, 198
Cefalotinum natricum, 202
Cefamandoli nafas, 203
Cefazolini pulvis ad injectionem, 208
Cefazolinum natricum, 205
Cefdinirum, 209
Cefepimi hydrochloridum monohydricum, 213
Cefiximum, 215
Cefoperazoni et Sulbactami pulvis ad injectionem, 222
Cefoperazoni pulvis ad injectionem, 221
Cefoperazonum natricum, 220
Cefotaximi pulvis ad injectionem, 224
Cefotaximum natricum, 223
Cefpodoximum proxetili, 225
Cefradinum, 229
Ceftazidimi pulvis ad injectionem, 234
Ceftazidimum pentahydricum, 232
Ceftriaxoni pulvis ad injectionem, 237
Ceftriaxonum natricum, 236
Cefuroximi pulvis ad injectionem, 242
Cefuroximum axetili, 238
Cefuroximum natricum, 241
Celecoxibum, 243
Cellulosi acetas, 244
Cellulosum microcrystallinum, 245
Cephalexinum, 250
Cera alba, 1309
Cera flava, 1309
Cetirizini hydrocloridum, 254
Chlofaziminum, 278
Chloramphenicoli natrii succinas, 291
Chloramphenicoli palmitas, 290
Chloramphenicoli pro injectione, 292
Chloramphenicolum, 283
Chlorhexidini digluconatis solutio, 293
Chloroformium, 295
Chlorpheniramini maleas, 298
Chlorpromazini hydrochloridum, 300
Cholecalciferolum, 316
Chymotrypsinum, 258
Cilastatinum natricum, 260
Cimetidinum, 262
Cineolum, 267
Cinnarizinum, 265
Ciprofloxacini hydrochloridum, 268
Clarithromycinum, 271
Clindamycini hydrochloridum, 276
Clopidogreli hydrogenosulfas, 280
Clorali hydras, 282
Cloroquini phosphas, 296
Clotrimazolum, 304
Cloxacilinum natricum, 306
Cocaini hydrochloridum, 309
Codeini phosphas, 311
Codeinum monohydricum, 310
Colchicinum, 313
Colla Cornus Cervi, 1234
Collyria, PL-20
Collyrium Betamethasoni, 150
Collyrium Chloramphenicoli et Dexamethasoni natrii phosphas, 289
Collyrium Chloramphenicoli, 285
Collyrium Ciprofloxacini, 269
Collyrium Gentamicini, 436
Collyrium Hydrocortisoni et Neomycini, 487
Collyrium Natrii chloridi, 660
Collyrium Neomycini, 669
Collyrium Ofloxacini, 699
Collyrium Tobramycin, 946
Collyrium Zinci sulfatis, 545
Concha Ostreae, 1248
Concretio Silicae Bambusae, 1340
Cornu Cervi, 1234
Cornu Cervi degelatinatum, 1235
Cornu Cervi Pantotrichum, 1236
Cortex Acanthopanacis gracilistyli, 1272
Cortex Acanthopanacis trifoliati, 1271
Cortex Cinnamomi, 1296
Cortex Eucommiae, 1169
Cortex Holarrhenae, 1251
Cortex Magnoliae officinalis, 1183
Cortex Mori albae radicis, 1137
Cortex Oroxyli, 1285
Cortex Periplocae, 1202
Cortex Phellodendri, 1184
Cortex Radicis Lycii, 1162
Cortex Radicis Paeoniae suffruticosae, 1248
Cortex Schefflerae heptaphyllae, 1270
Cortex Strychni wallichianae, 1191
Cortex Terminaliaen nigrovenulosae, 1112
Cortisoni acetas, 317
Cremoris Acicloviri, 16
Cremoris Chloramphenicoli et Dexamethasoni natrii phosphas, 287
Cremoris Clotrimazoli, 305
Cremoris Fluocinoloni, 423
Cremoris Ketoconazoli et Neomycini, 540
Cremoris Ketoconazoli, 538
Cremoris Promethazini hydrochloridi, 800
Cremoris Triamcinoloni acetonidi, 956
Cupri sulfas anhydricus, 366
Cupri sulfas, 366
Cyanocobalaminum, 320
Cyproheptadini hydrochloridum, 322

D

Dapsonum, 324
Dexamethasoni acetas, 329

Dexamethasoni natrii phosphas, 331
Dexamethasonum, 326
Dexchlorpheniramini maleas, 334
Dexpanthenolum, 337
Dextromethorphani hydrobromidum, 338
Diazepamum, 340
Diclofenacum diethylaminum, 343
Diclofenacum natricum, 344
Dicloxacillinum natricum, 347
Diethylis phthalas, 349
Diltiazemi hydrochloridum, 350
Dilutum ethanolum, 400
Dimenhydrinatum, 352
Dimercaprolum, 355
Diphenhydraminum hydrochloridum, 356
Domperidoni maleas, 360
Doxycyclini hydrochloridum, 363

E

Efavirenzum, 369
Effervescentis tabellae Paracetamoli, 732
Embryo Nelumbinis nuciferae, 1314
Emetini hydrochloridum, 372
Emulsiones, PL-12
Enalaprili maleas, 373
Endothelium Corneum Gigeriae Galli, 1212
Ephedrini hydrochloridum, 375
Ergocalciferolum, 378
Erythromycini ethyl succinas, 383
Erythromycini stearas, 385
Erythromycinum, 380
Erythrosinum, 388
Esomeprazolum magnesicum trihydricum, 390
Ethambutoli hydrochloridum, 396
Ethanolum 96 %, 400
Ethanolum, 399
Ethinylestradiolum, 403
Ethylcellulosum, 405
Eugenolum, 406
Extracta, PL-9
Extractum Ampelopsis siccus, 1390
Extractum Cynarae spissum, 1387
Extractum Dracaenae siccus, 1392
Extractum Folii Ginkgo siccus, 1393
Extractum Leonuri japonici spissum, 1390
Extractum Phyllanthi amari spissum, 1387
Extractum Polysciacis fruticosae spissum, 1388

F

Famotidinum, 408
Felodipinum, 410
Fenofibratum, 412
Ferrici oxydum, 858
Ferrosi fumaras, 856
Ferrosi sulfas siccum, 861
Ferrosi sulfas, 860
Fexofenadini hydrochloridum, 414
Flos Carthami tinctorii, 1197
Flos Chrysanthemi indici, 1130
Flos Cleistocalysis operculati, 1372
Flos Daturae metelis, 1090
Flos Eriocauli, 1121
Flos Lonicerae, 1221
Flos Plumeriae rubrae, 1146
Flos Sambuci javanicae, 1125
Flos Styphnolobii japonici imaturi, 1195
Flos Syzygii aromatici, 1167
Flos Tussilaginis farfurae, 1213
Flucloxacillinum natricum, 417
Fluconazolum, 419
Fluocinolonum acetonidum dihydricum, 422
Fluocinolonum acetonidum, 421
Folium Ampelopsis, 1107
Folium Ardisiae, 1217
Folium Artemisiae annuae, 1332
Folium Calotropis, 1224
Folium Catharanthi rosei, 1144
Folium Cleistocalysis operculati, 1371
Folium Clerodendri chinense, 1072
Folium Cratoxyli pruniflori, 1263
Folium Crini asiatici, 1258
Folium Crini latifolii, 1360
Folium Cynarae scolymi, 1063
Folium Daturae metelis, 1091
Folium Eriobotryae, 1365
Folium Erythrinae variegatae, 1373
Folium et Ramulus Crotonis tonkinensis, 1215
Folium Excoecariae, 1173
Folium Ilexi kaushii, 1108
Folium Jasmini subtriplinervis, 1109
Folium Lawsoniae, 1226
Folium Maclurae cochinchinensis, 1250
Folium Mori albae, 1136
Folium Nelumbinis nuciferae, 1316
Folium Perillae frutescensis, 1349
Folium Plantaginis, 1239
Folium Plectranthi amboinici, 1199
Folium Plucheae pteropodae, 1236
Folium Premnae corymbosae, 1370
Folium Psidii guajavae, 1288
Folium Sambuci javanicae, 1125
Folium Senna alatae, 1256
Folium Solani erianthi, 1266
Folium Steviae rebaudianae, 1116
Formaldehydi solutio, 425
Fructus Alpiniae oxyphyllae, 1209
Fructus Amomi aromatici, 1335

Fructus Amomi, 1072
Fructus Amomi, 1305
Fructus Apii graveolens, 1102
Fructus Arctii lappae, 1274
Fructus Armeniacae praeparatus, 1255
Fructus Aurantii immaturus, 1110
Fructus Aurantii, 1111
Fructus Bruceae javanicae, 1276
Fructus Chaenomelis, 1253
Fructus Cnidii, 1375
Fructus Corni officinalis, 1318
Fructus Evodiae rutaecarpae, 1268
Fructus Foeniculi, 1352
Fructus Forsythiae suspensae, 1228
Fructus Gardeniae, 1132
Fructus Gleditsiae australis, 1087
Fructus Hordei germinatus, 1242
Fructus Illicii veri, 1149
Fructus Lycii, 1105
Fructus Mali, 1319
Fructus Momordicae charantiae, 1257
Fructus Mori albae, 1137
Fructus Morindae citrifoliae, 1277
Fructus Perillae frutescensis, 1350
Fructus Piperis longi, 1327
Fructus Piperis nigri, 1196
Fructus Psoraleae corylifoliae, 1088
Fructus Rosae laevigatae, 1219
Fructus Rubi, 1245
Fructus Schisandrae chinensis, 1273
Fructus Silybi, 1129
Fructus Terminaliae chebulae, 1212
Fructus Tribuli terrestris, 1075
Fructus Trichosanthis, 1294
Fructus Viticis trifoliae, 1244
Fructus Xanthii strumarii, 1210
Fructus Zanthoxyli, 1382
Fructus Ziziphi jujubae, 1151
Furosemidum, 425

G

Gabapentinum, 428
Galla chinensis, 1269
Ganoderma, 1229
Gekko, 1324
Gelatinum, 432
Gentamicini sulfas, 435
Glibenclamidum, 438
Gliclazidum, 443
Glimepiridum, 445
Glipizidum, 449
Glucosamini hydrochloridum, 454
Glucosamini sulfas kalii chloridum, 455
Glucosamini sulfas natrii chloridum, 456
Glucosum anhydricum, 459
Glucosum monohydricum, 460
Glutathionum, 462
Glycerinum, 464
Glyceroli monostearas 40 - 55, 466
Granulae, PL-14
Griseofulvinum, 470
Guaifenesinum, 473
Gummi resina Olibanum, 1282
Gypsum fibrosum, 1329

H

Haloperidolum, 474
Halothanum, 476
Heptaminoli hydrochloridum, 477
Herba Abutili indici, 1122
Herba Adenosmatis bracteosi, 1282
Herba Adenosmatis caerulei, 1280
Herba Adenosmatis indiani, 1084
Herba Agerati conyzoides, 1113
Herba Agrimoniae, 1231
Herba Andrographii, 1380
Herba Apii graveolens, 1103
Herba Artemisiae apiaceae, 1332
Herba Artemisiae vulgaris, 1262
Herba Bidensis pilosae, 1172
Herba Centellae asiaticae, 1299
Herba Centipedae minimae, 1120
Herba Cistanches, 1284
Herba Clerodendri philippini, 1250
Herba Dendrobii, 1330
Herba Desmodii styracifolii, 1222
Herba Ecliptae, 1117
Herba Eleusinis indicae, 1115
Herba Elsholtziae ciliatae, 1223
Herba Ephedrae, 1237
Herba Epimedii, 1134
Herba Equiseti debilis, 1254
Herba et Radix Scopariae, 1096
Herba Glini oppositifolii , 1298
Herba Gynostemmae, 1178
Herba Hedyotidis capitellatae, 1131
Herba Hedyotis diffusae, 1074
Herba Houttuyniae cordatae, 1141
Herba Lactucae indicae, 1085
Herba Leonuri japonici, 1207
Herba Lobeliae chinensis, 1078
Herba Lophatheri, 1151
Herba Loranthi Gracifilolii, 1322
Herba Loranthi, 1325
Herba Menthae, 1066
Herba Ocimi gratissimi, 1204
Herba Ocimi tenuiflori, 1202
Herba Orthosiphonis spiralis, 1301

Herba Passiflorae foetidae, 1226
Herba Phyllanthi amari, 1143
Herba Phyllanthi urinariae, 1142
Herba Piperis lolot, 1225
Herba Pistiae, 1150
Herba Pogostemonis, 1194
Herba Portulacae, 1300
Herba Sarcandrae glabrae, 1317
Herba Scutellariae barbatae, 1079
Herba Siegesbeckiae, 1206
Herba Solani procumbensis, 1092
Herba Spirodelae polyrrhizae, 1082
Herba Wedeliae, 1306
Hippocampus, 1093
Histidini hydrochloridum monohydricum, 480
Histidinum, 479
Hydrochlorothiazidum, 481
Hydrocortisoni acetas, 484
Hydroxocobalamini acetas, 488
Hydroxocobalamini chloridum, 489
Hydroxocobalamini sulfas, 490
Hydroxyethylcellulosum, 492
Hydroxyethylmethylcellulosum, 494
Hyoscini butylbromidum, 496
Hyroxypropylcellulosum, 495

I

Ibuprofenum, 498
Imipemeni et Cilastatini pulvis ad injectionem, 502
Imipenemum, 501
Imipramini hydrochloridum, 503
Immunoglobulinum humanum hepatitidis B, 993
Immunoglobulinum humanum normale, 989
Immunosera ad usum humanum, 989
Immunoserum contra venena, 992
Immunoserum diphthericum, 991
Immunoserum tetanicum ad usum humanum, 993
Indapamidum, 505
Indinaviri sulfas, 508
Indomethacinum, 511
Infusio Glucosi, 462
Infusio Metronidazoli, 644
Infusio Natrii chloridi isotonica, 661
Infusio Ringer-Lactate, 359
Inhalationis, PL-23
Injectio Acidi ascorbici, 24
Injectio Adrenalini, 50
Injectio Amikacini, 65
Injectio Aminophyllini, 67
Injectio Atropini sulfatis, 123
Injectio Calcii chloridi 10 %, 171
Injectio Calcii gluconatis, 174
Injectio Chlorpromazini hydrochloridi, 302
Injectio Coffeini et Natrii benzoas, 168
Injectio Cyanocobalamini, 321
Injectio Dexamethasoni, 333
Injectio Diazepami, 341
Injectio Diclofenaci natrii, 345
Injectio Dimercaproli, 356
Injectio Ephedrini hydrocloridi, 377
Injectio Gentamicini, 437
Injectio Glucosi, 461
Injectio Hydrocortisoni acetas, 487
Injectio Hydroxocobalamini, 491
Injectio Kalii chloridi concentrata, 530
Injectio Kanamycini, 534
Injectio Lidocaini, 574
Injectio Lincomycini, 577
Injectio Methylprednisoloni acetas, 638
Injectio Metoclopramidi, 641
Injectio Morphini hydrochloridi, 650
Injectio Natrii bicarbonas, 663
Injectio Natrii chloridi, 661
Injectio Paracetamoli, 729
Injectio Piracetami, 771
Injectio Procaini hydrochloridi, 794
Injectio Progesteroni, 798
Injectio Pyridoxini hydrochloridi, 813
Injectio Quinini dihydrochloridi, 820
Injectio Sparteini sulfatis, 868
Injectio Thiamini hydrochloridi, 924
Injectio Tobramycini, 947
Injectiones, infusiones, PL-26
Interferoni alfa 2, 994
Iodum, 514
Irbesartanum, 515
Isoleucinum, 517
Isoniazidum, 518
Isosorbidi dinitras dilutus, 520
Isosorbidi mononitras dilutus, 522
Itraconazolum, 525

K

Kalii bromidum, 528
Kalii chloridum, 529
Kalii clavulanas, 274
Kalii iodidum, 531
Kalii permanganas, 532
Kanamycini sulfas, 532
Kaolinum leve naturale, 536
Kaolinum leve, 535
Kaolinum ponderosum, 534
Ketoconazolum, 537
Ketoprofenum, 541

L

Lactosum, 545
Laminariae Thallus, 1122
Lamivudini solutionum peroralum, 548
Lamivudinum, 547
Lanolinum anhydricum, 552
Lansoprazolum, 557
Lanugo gossypii absorbens sterilis, 160
Lanugo gossypii absorbens, 158
Levamisoli hydrochloridum, 559
Levodopum, 561
Levofloxacinum, 564
Levomepromazini maleas, 566
Levonorgestrelum, 568
Levothyroxinum natricum, 571
Lidocaini hydrochloridum, 573
Lignum Dracaenae, 1201
Lignum Sappan, 1354
Lincomycini hydrochloridum, 575
Loperamidi hydrochloridum, 578
Lopinavirum, 581
Loratadinum, 583
Losartanum Kalium, 586
Lovastatinum, 589
Lumefantrinum, 592
Lysini acetas, 594

M

Macrogola, 595
Magnesii chloridum, 598
Magnesii hydroxydum, 599
Magnesii lactas dihydricus, 601
Magnesii oxydum levis, 604
Magnesii oxydum ponderosus, 603
Magnesii subcarbonas levis, 598
Magnesii subcarbonas ponderosus, 597
Magnesii sulfas, 606
Magnesii trisilicas, 606
Magnessii stearas, 604
Mangiferinum, 608
Mannitolum, 608
Mebendazolum, 610
Medulla Junci effusi, 1159
Medulla Tetrapanacis papyriferi, 1345
Mefloquini hydrochloridum, 612
Mel, 1246
Meloxicamum, 615
Mentholum racemicum, 617
Mentholum, 619
Meprobamatum, 620
Mercuresceinum natricum, 621
Metformini hydrocloridum, 622
Methadoni hydrochloridum, 624
DL-Methioninum, 626
Methylcellulosum, 629
Methyldopum, 631
Methylis parahydroxybenzoas, 627
Methylis salicylas, 629
Methylprednisoloni acetas, 636
Methylprednisolonum, 633
Metoclopramidi hydrochloridum, 640
Metoclopramidum, 639
Metronidazolum, 643
Miconazolum, 647
Molles capsulae calcitrioli, 182
Molles capsulae Progesteroni, 797
Molles capsulae Vitamini A et D, 830
Molles capsulae Vitamini A, 830
Molles capsulae Vitamini E, 950
Morphini hydrochloridum, 649
Musci medicati, PL-30
Myrrha, 1255

N

Naloxoni hydrochloridum, 651
Naphazolini nitras, 653
Nasalia Oxymetazolini, 715
Nasalia Xylometazolini, 982
Natrii benzoas, 654
Natrii bromidum, 655
Natrii calcii edetas, 656
Natrii camphosulfonas, 657
Natrii chloridum, 659
Natrii citras, 658
Natrii hydrocarbonas, 662
Natrii salicylas, 663
Natrii sulfas anhydricum, 666
Natrii sulfas, 665
Natrii thiosulfas, 667
Neomycini sulfas, 668
Nevirapinum anhydricum, 670
Niclosamidi monohydratum, 675
Niclosamidum anhydricum, 673
Nicotinamidum, 677
Nifedipinum, 678
Nifuroxazidum, 681
Nikethamidum, 682
Nitrazepamum, 683
Nitrofurantoinum, 684
Norfloxacinum, 686
Nystatinum, 694

O

Ofloxacinum, 697
Oleum Calophylli inophylli, 1397

Oleum Momordicae, 1395
Omeprazolum, 701
Os Sepiae, 1243
Oseltamiviri phosphas, 706
Ouabainum, 709
Oxacillininum natricum monohydricum, 710
Oxygenium, 712
Oxymetazolini hydrocloridum, 714
Oxytetracyclinum dihydratum, 716
Oxytetracyclinum hydrochloridum, 717

P

Pantoprazolum natricum sesquihydricum, 721
Papaverini hydrochloridum, 724
Paracetamolum, 726
Paraffinum liquidum, 325
Pefloxacini mesilas, 737
Penicillaminum, 740
Pepsinum, 742
Pericarpium Arecae catechi, 1099
Pericarpium Citri reticulatae perenne, 1358
Pericarpium Citri reticulatae viride, 1333
Pericarpium Garciniae mangostanae, 1245
Periostracum Cicadae, 1346
Pethidini hydrocloridum, 747
Phenobarbitalum, 748
Phenolum, 750
Phenoxymethylpenicillinum kalicum, 753
Phenoxymethylpenicillinum, 751
Phenylpropanolamini hydrochloridum, 755
Phenytoinum, 756
Pheretima, 1166
Phthalylsulfathiazolum, 758
Phytomenadionum, 760
Pilocarpini nitras, 762
Pilula, PL-17
Piperacillinum natricum, 764
Piperazini adipas, 765
Piperazini citras, 766
Piperazini hydras, 767
Piperazini phosphas, 768
Piracetamum, 769
Piroxicamum, 771
Polymyxini B sulfas, 775
Polyporus, 1362
Polysorbatum 20, 777
Polysorbatum 60, 778
Polysorbatum 80, 779
Poria, 1292
Povidonum iodinatum, 784
Povidonum, 780
Praeparationes molles ad usum dermicum, PL-18
Praziquantelum, 785
Prednisolonum, 787
Prednisonum, 789
Primaquini diphosphas, 791
Procainamidi hydrochloridum, 795
Procaini hydrochloridum, 793
Progesteronum, 796
Promethazini hydrochloridum, 798
Propranololi hydrochloridum, 802
Propylenglycolum, 806
Propylis parahydroxybenzoas, 804
Propylthiouracillum, 806
Pulveres Acetylcysteini, 13
Pulveres Amoxicillini ad suspensionum peroralum, 84
Pulveres Amoxicillini et Acidi clavulanici ad suspensionum peroralum, 87
Pulveres Azithromycini ad suspensionum peroralum, 129
Pulveres Cefaclori ad suspensionum peroralum, 195
Pulveres Cefadroxili ad suspensionum peroralum, 199
Pulveres Cefdiniri ad suspensionum peroralum, 211
Pulveres Cefuximi ad suspensionum peoralum, 216
Pulveres Cefpodoximi ad suspensionum peroralum, 227
Pulveres Cefuroximi ad suspensionum peoralum, 239
Pulveres Cephalexini ad suspensionum peroralum, 251
Pulveres Natrii hydrocarbonas, 662
Pulveres Roxithromycini ad suspensionum peroralum, 846
Pulveres Sorbitoli, 867
Pulveres, PL-13
Pulveres Aspartami, 116
Pyranteli pamoatum, 808
Pyrazinamidum, 810
Pyridoxini hydrochloridum, 812
Pyrimethaminum, 814

Q

Quinaprili hydrochloridum, 815
Quinini dihydrochloridum, 819
Quinini hydrochloridum, 820
Quinini sulfas, 822
Quininidini bisulfas, 817

R

Radix Abelmoschi sagittifolii, 1310
Radix Achyranthis asperae, 1119
Radix Achyranthis bidentatae, 1275
Radix Aconiti lateralis, 1291
Radix Aconiti, 1286
Radix Angelicae acutilobae, 1175
Radix Angelicae dahuricae, 1070
Radix Angelicae pubescentis, 1171
Radix Angelicae sinensis, 1173
Radix Asparagi cochinchinensis, 1339
Radix Astragali membranacei, 1188
Radix Boehmeriae niveae, 1176

Radix Bupleuri chinensis, 1307
Radix Catharanthi rosei, 1145
Radix Clerodendri japonici, 1376
Radix Codonopsis javanicae praeparata, 1157
Radix Codonopsis javanicae, 1156
Radix Codonopsis, 1154
Radix Dipsaci, 1363
Radix et Rhizoma Asari, 1328
Radix et Rhizoma Asteris tatarici, 1364
Radix et rhizoma Clematidis, 1367
Radix et Rhizoma Gentianae, 1230
Radix et Rhizoma Glycyrrhizae, 1095
Radix et Rhizoma Salviae miltiorrhizae, 1152
Radix Eurycomae longifoliae , 1067
Radix Fallopiae multiflorae, 1180
Radix Gentianae, 1326
Radix Glehniae, 1306
Radix Linderae, 1287
Radix Millettiae speciosae, 1102
Radix Morindae citrifoliae, 1278
Radix Morindae officinalis, 1064
Radix Nymphaeae stellatae, 1128
Radix Ophiopogonis japonici, 1241
Radix Paeoniae lactiflorae, 1076
Radix Paeoniae, 1377
Radix Panasis notoginseng, 1321
Radix Peucedani, 1351
Radix Phytolaccae, 1347
Radix Platycodi grandiflori, 1100
Radix Plucheae pteropodae, 1237
Radix Polygalae, 1369
Radix Polygoni cuspidati, 1123
Radix Polysciacis, 1168
Radix Puerariae thomsonii, 1310
Radix Rehmanniae glutinosae praeparata, 1345
Radix Rehmanniae glutinosae, 1164
Radix Sanguisorbae, 1163
Radix Saposhnikoviae divaricatae, 1289
Radix Saussureae lappae, 1252
Radix Scrophulariae, 1199
Radix Scutellariae, 1185
Radix Stemonae tuberosae, 1068
Radix Stephaniae tetrandrae, 1289
Radix Streptocauli, 1181
Ramiprilum, 824
Ramulus Cinnamomi, 1295
Ramulus cum folio Melaleucae, 1356
Ramulus cum Unco Uncariae, 1104
Ramulus Mori albae, 1135
Ranitidini hydrochloridum, 826
Rhizoma Acori, 1382
Rhizoma Alismatis, 1355
Rhizoma Alpiniae officinari, 1303
Rhizoma Anemarrhenae, 1360
Rhizoma Atractylodis macrocephalae, 1077
Rhizoma Atractylodis, 1348
Rhizoma Belamcandae chinensis, 1302
Rhizoma Bletillae striatae, 1070
Rhizoma Cibotii, 1106
Rhizoma Cimicifugae, 1336
Rhizoma Coptidis, 1190
Rhizoma Curculiginis, 1311
Rhizoma Curcumae longae, 1264
Rhizoma Curcumae zedoariae, 1261
Rhizoma Cyperi, 1204
Rhizoma Dioscoreae collettii, 1259
Rhizoma Dioscoreae, 1366
Rhizoma Drynariae, 1124
Rhizoma et Radix Ginseng, 1279
Rhizoma et Radix Notopterygii, 1218
Rhizoma et Radix Panacis vietnamensis, 1313
Rhizoma Gastrodiae elatae, 1338
Rhizoma Homalomenae occultae, 1340
Rhizoma Imperatae cylindricae, 1118
Rhizoma Kaempferiae galangae, 1165
Rhizoma Ligustici wallichii, 1378
Rhizoma Pinelliae, 1080
Rhizoma Polygonati odorati, 1265
Rhizoma Polygonati, 1192
Rhizoma Rhei, 1147
Rhizoma Smilacis glabrae, 1344
Rhizoma Thalictri foliolosi, 1342
Rhizoma Typhonii trilobati, 1126
Rhizoma Zingiberis, 1179
Riboflavini natrii phosphas, 833
Riboflavinum, 831
Rifampicinum, 834
Ritonavirum, 841
Rotundinum, 842
Roxithromycinum, 845
Rutinum, 848

S

Saccharum, 367
Salbutamoli sulfas, 853
Salbutamolum, 851
Sales perorales ad rehydratationem, 704
Sargassum, 1304
Scolopendra, 1267
Scorpio, 1353
Semen Lablab, 1161
Semen Arecae catechi, 1097
Semen Armeniacae amarum, 1214
Semen Coicis, 1384
Semen Cuscutae, 1341
Semen Euryales, 1213
Semen Momordicae cochinchinensis, 1177
Semen Myristicae, 1283

Semen Nelumbinis nuciferae, 1315
Semen Pharbitidis, 1082
Semen Plantaginis, 1239
Semen Platycladi orientalis, 1065
Semen Pruni, 1157
Semen Quisqualis, 1320
Semen Raphani sativi, 1094
Semen Sennae torae, 1335
Semen Sesami Nigrum, 1374
Semen Sinapis albae, 1074
Semen Strychni, 1240
Semen Trichosanthis, 1293
Semen Vignae cylindricae, 1160
Semen Vignae radiatae, 1161
Semen Ziziphi mauritianae, 1323
Serum antirabicum, 991
Simvastatinum, 863
Sirupi Alimemazini, 53
Sirupi Promethazini hydrochloridi, 801
Sirupi, PL-11
Solutio Acidi borici 3 %, 28
Solutio Diphenhydramini, 357
Solutio glycerylis trinitras, 468
Solutio Hydrogenii peroxydi concentrata, 692
Solutio Hydrogenii peroxydi diluta 10 %, 693
Solutio Hydrogenii peroxydi diluta 3 %, 693
Solutio Iodo Iodidata 1 %, 514
Solutio Methadoni hydrochloridi concentrata peroralum, 625
Solutio Nikethamidi, 683
Solutio Povidoni Iodini, 784
Solutiones, PL-11
Sorbitolum, 865
Sparteini sulfas, 868
Spectinomycini hydrocloridum, 869
Spica Prunellae, 1182
Spina Gleditsiae australis, 1086
Spiramicinum, 870
Squama Manis, 1379
Stavudinum, 872
Streptomycini pro injectione, 878
Streptomycini sulfas, 876
Strychnini sulfas, 879
Styli et stigmata Maydis, 1301
Sucralfatum, 880
Sulbactamum Natricum, 881
Sulfacetamidum natricum, 664
Sulfadiazinum, 883
Sulfadimidinum, 885
Sulfadoxinum, 886
Sulfaguanidinum, 888
Sulfamethoxazolum, 889
Sulfametoxypyridazinum, 891
Sulfasalazinum, 892
Sulfathiazolum, 894
Sulpiridum, 895
Sultamicillini tosilas dihydricus, 899
Sultamicillinum, 897
Suppositoria Nystatini, 696
Suppositoria Paracetamoli, 730
Suppositoria, PL-16
Suspensiones, PL-12

T

Tabellae Acebutololi, 6
Tabellae Acenocoumaroli, 8
Tabellae Acetazolamidi, 10
Tabellae Acicloviri, 16
Tabellae Acidi acetylsalicylici solvae in intestino, 19
Tabellae Acidi acetylsalicylici, 19
Tabellae Acidi ascorbici, 25
Tabellae Acidi folici, 31
Tabellae Acidi mefenamici, 34
Tabellae Acidi nalidixici, 41
Tabellae Acidi tranexamici, 46
Tabellae Albendazoli, 52
Tabellae Allopurinoli, 57
Tabellae Aluminii hydroxydi - Magnesii hydroxydi, 600
Tabellae Ambroxoli hydrochloridi, 63
Tabellae Aminophyllini, 68
Tabellae Amiodaroni, 70
Tabellae Amitriptylini, 73
Tabellae Amlodipini, 75
Tabellae Amodiaquini hydrochloridi, 77
Tabellae Amoxicillini et Acidi clavulanici, 87
Tabellae Amoxicillini, 86
Tabellae Amphotericini, 91
Tabellae Artemetheri et Lumefantrini, 108
Tabellae Artemetheri, 107
Tabellae Aspirini et Caffeini, 21
Tabellae Atenololi, 118
Tabellae Atorvastatini, 121
Tabellae Atropini sulfatis, 124
Tabellae Berberini chloridi, 144
Tabellae Betamethasoni, 146
Tabellae Biotini, 154
Tabellae Bisacodyli, 156
Tabellae Bromhexini hydrochloridi, 163
Tabellae Calcii carbonatis et Vitamini D_3, 169
Tabellae Captoprili, 187
Tabellae Carbamazepini, 189
Tabellae Cefadroxili, 201
Tabellae Cefiximi, 219
Tabellae Cefpodoximi, 228
Tabellae Cefuroximi, 240
Tabellae Cephalexini, 253
Tabellae Cetirizini, 255
Tabellae Chloramphenicoli, 287
Tabellae Chloroquini phosphatis, 297
Tabellae Chlorpheniramini, 299

Tabellae Chlorpromazini hydrochloridi, 303
Tabellae Chymotrypsini, 259
Tabellae Cimetidini, 264
Tabellae Cinnarizini, 266
Tabellae Ciprofloxacini, 270
Tabellae Clarithromycini, 273
Tabellae Clopidogreli, 282
Tabellae Codeini phosphatis, 313
Tabellae Colchicin, 315
Tabellae Colecalciferoli, 317
Tabellae Cortisoni, 319
Tabellae Cotrimoxazoli, 966
Tabellae Cyproheptadini hydrocloridi, 323
Tabellae Dapsoni, 324
Tabellae Dexamethasoni, 328
Tabellae Dexchlorpheniramini, 336
Tabellae Dexpanthenoli, 338
Tabellae Dextromethorphani hydrobromidi, 340
Tabellae Diazepami, 342
Tabellae Diclofenaci, 346
Tabellae Diltiazemi, 351
Tabellae Dimenhydrinati, 354
Tabellae Diphenhydramini, 358
Tabellae Domperidoni, 362
Tabellae effervescenti Calcii gluconatis, 172
Tabellae Enalaprili, 374
Tabellae Ephedrini hydrochloridi, 377
Tabellae Ergocalciferoli, 380
Tabellae Erythromycini stearatis, 387
Tabellae Erythromycini, 382
Tabellae Esomeprazoli, 394
Tabellae Ethambutoli et Isoniazidi, 398
Tabellae Ethambutoli, 397
Tabellae Ethinylestradioli, 404
Tabellae Famotidini, 409
Tabellae Ferrosi fumaratis et Acidi folici, 857
Tabellae Ferrosi sulfatis, 862
Tabellae Fexofenadini, 415
Tabellae Furosemidi, 427
Tabellae Gabapentini, 430
Tabellae Glibenclamidi et Metformini, 441
Tabellae Glibenclamidi, 440
Tabellae Glicerylis trinitratis, 469
Tabellae Gliclazidi, 444
Tabellae Glimepiridi et Metformini, 448
Tabellae Glimepiridi, 446
Tabellae Glipizidi et Metformini, 452
Tabellae Glipizidi, 451
Tabellae Glucosamini, 458
Tabellae Griseofulvini, 471
Tabellae Haloperidoli, 475
Tabellae Heptaminoli, 478
Tabellae Hydrochlorothiazidi, 483
Tabellae Hyoscini butylbromidi, 497
Tabellae Ibuprofeni, 500
Tabellae Imipramini, 504
Tabellae Indapamidi, 507
Tabellae Indomethacini, 513
Tabellae Irbesartani, 516
Tabellae Isoniazidi, 519
Tabellae Isosorbidi dinitras, 522
Tabellae Isosorbidi mononitras, 524
Tabellae Kalii chloridi, 530
Tabellae Kalii Losartanas, 588
Tabellae Ketoconazoli, 539
Tabellae Lamivudini et Zidovudinum, 551
Tabellae Lamivudini, 549
Tabellae Levodopi et Carbidopi, 563
Tabellae Levodopi, 562
Tabellae Levofloxacini, 565
Tabellae Levomepromazini, 567
Tabellae Levonorgestreli, 570
Tabellae Levothyroxini, 572
Tabellae Loperamidi, 580
Tabellae Loratadini, 585
Tabellae Lovastatini, 591
Tabellae Magnesii - Pyridoxini hydrochloridi, 602
Tabellae Mebendazoli, 611
Tabellae Mefloquini, 614
Tabellae Meloxicami, 616
Tabellae Metformini, 623
Tabellae Methionini, 627
Tabellae Methyldopi, 633
Tabellae Methylprednisoloni, 635
Tabellae Metoclopramidi, 642
Tabellae Metronidazoli et Nystatini, 645
Tabellae Metronidazoli et Spiramycini, 646
Tabellae Metronidazoli, 644
Tabellae Natrii thiosulfas, 667
Tabellae natrii valproatis, 968
Tabellae Nevirapini, 671
Tabellae Niclosamidi, 676
Tabellae Nicotinamidi, 677
Tabellae Nifedipini, 679
Tabellae Nitrofurantoini, 685
Tabellae Norfloxacini, 687
Tubellae Nystatini, 696
Tabellae Ofloxacini, 700
Tabellae Pantoprazoli, 722
Tabellae Papaverini hydrochloridi, 725
Tabellae Paracetamoli et Chlorpheniramini, 734
Tabellae Paracetamoli et Codeini, 735
Tabellae Paracetamoli et Coffeini, 733
Tabellae Paracetamoli et Ibuprofeni, 736
Tabellae Paracetamoli, 731
Tabellae Pefloxacini mesylati, 739
Tabellae Phenobarbitali, 749
Tabellae Phenoxymethylpenicillini Kalii, 754
Tabellae Phenoxymethylpenicillini, 752
Tabellae Phenytoini, 757

Tabellae Phthalylsulfathiazoli, 759
Tabellae Phytomenadioni, 761
Tabellae Piperazini phosphatis, 769
Tabellae Piroxicami, 774
Tabellae Praziquanteli, 786
Tabellae Prednisoloni, 788
Tabellae Primaquini diphosphas, 792
Tabellae Promethazini hydrochloridi, 801
Tabellae Propranololi, 803
Tabellae Propylthiouracili, 807
Tabellae Pyranteli pamoati, 809
Tabellae Pyrazinamidi, 811
Tabellae Pyridoxini hydrochloridi, 814
Tabellae Quinini sulfatis, 823
Tabellae Ramiprili, 825
Tabellae Ranitidini, 828
Tabellae Riboflavini, 833
Tabellae Rifampicini, 837
Tabellae Rifampicini, Isoniazidi et Pyrazinamidi, 839
Tabellae Rotundini, 844
Tabellae Roxithromycini, 847
Tabellae Rutini et Acidi ascorbici, 850
Tabellae Rutini, 849
Tabellae Salbutamoli, 855
Tabellae Simvastatini, 864
Tabellae Spiramycini, 872
Tabellae Stavudini, 874
Tabellae Sulfadoxini et Pyrimethamini, 887
Tabellae Sulfaguanidini, 889
Tabellae Sulfamethoxazoli, 890
Tabellae Telmisartani, 905
Tabellae Tenoxicami, 908
Tabellae Terfenadini, 911
Tabellae tert-Butylamini perindoprilum, 746
Tabellae Tetracyclini hydrocloridi, 918
Tabellae Theophyllini, 922
Tabellae Thiamini, 926
Tabellae Timololi, 934
Tabellae Tinidazoli, 943
Tabellae Tolbutamidi, 952
Tabellae Trihexyphenidyli, 960
Tabellae Trimetazidini, 963
Tabellae vaginalis Clotrimazoli, 306
Tabellae Vinpocetini, 980
Tabellae Vitamini B_1, B_6 et B_{12}, 927
Tabellae Zidovudini, 985
Tabellae, PL-28
Tabellea Alimemazini, 54
Talcum, 1193
Talcum, 160
Tamoxifeni Citras, 901
Tartrazinum, 902
Telmisartanum, 904
Tenoxicamun, 906
Terbutalini sulfas, 909
Terfenadinum, 910
Terpinum hydratum, 912
Tetracaini hydrochloridum, 913
Tetracyclini hydrochloridum, 915
Theophyllinum, 920
Thiamini hydrochloridum, 922
Thiamini mononitras, 925
Thiamphenicolum, 928
Thiopentalum natritricum, 929
Ticarcillinum natricum, 930
Timololi maleas, 932
Tincturae, PL-10
Tinidazolum, 942
Titanii dioxidum, 944
Tobramycinum, 945
Tolbutamidum, 951
Tramadoli hydrochloridum, 953
Triamcinoloni acetonidum, 954
Triglycerida saturata media, 957
Trihexiphenydyli hydrochloridum, 959
Trimetazidini hydrochloridum, 961
Trimethoprimum, 964
Tuber Corydalis, 1140
Tuber Dioscoreae persimilis, 1127
Tuber Stephaniae, 1083
Tuberculini derivatum proteinosum purificatum, 996

U

Unguentum Acidi borici 10 %, 28
Unguentum Benzosalicylici, 26
Unguentum Hydrocortisoni acetas, 486
Unguentum Nystatini, 695
Unguentum Tetracyclini hydrochloridi, 917
Unguentum Zinci oxydi, 544

V

Vaccina ad usum humanum, 997
Vaccinum BCG cryodessicatum, 1016
Vaccinum cholerae perorale inactivatum, 1043
Vaccinum diphtheria, tetani et pertussis adsorbatum, 1000
Vaccinum diphtheriae adsorbatum, 998
Vaccinum diphtheriae et tetani ad usum adulti et adulescentis adsorbatum, 1002
Vaccinum diphtheriae, tetani et pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum adsorbatum, 1004
Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis, hepatitidis B et haemophili stirpis b coniugatum adsorbatum, 1007
Vaccinum Encephalitidis japonicae, 1058
Vaccinum febris typhoidi perorale vivum, 1045
Vaccinum haemophili stirpis b coniugatum, 1022
Vaccinum hepatitidis A inactivatum adsorbatum, 1050

Vaccinum hepatitidis A inactivatum et hepatitidis B (ADNr) adsorbatum, 1056
Vaccinum hepatitidis A inactivatum virosomale, 1052
Vaccinum hepatitidis A vivum, 1053
Vaccinum hepatitidis B recombinatum, 1054
Vaccinum influenzae inactivatum, 1017
Vaccinum meningococcale polysaccharidum, 1024
Vaccinum morbillorum vivum, 1041
Vaccinum morbillorum, parotitidis et rubellae vivum, 1041
Vaccinum papillomaviri humani (ADNr), 1029
Vaccinum parotitidis vivum, 1034
Vaccinum pneumococcale polysaccharidicum coniugatum adsorbatum, 1027
Vaccinum pneumococcale polysaccharidicum, 1025
Vaccinum poliomyelitidis inactivatum, 1014
Vaccinum poliomyelitidis perorale, 1015
Vaccinum rabiei ex cellulis ad usum humanum, 1020
Vaccinum rotaviri vivum perorale, 1036
Vaccinum rubellae vivum, 1038
Vaccinum tetani adsorbatum, 1013
Vaccinum varicella vivum, 1049
Vaccinum Vi polysacaridi typhoidi, 1047
Valproas natrii, 967
Vancomycini hydrochloridum, 969
Vancomycini pulvis ad injectionem, 970
Vanilinum, 971
Vaselinum album, 972
Verapamili hydrochloridum, 973
Vinblastini sulfas, 974
Vinblastini sulfatis pro Injectione, 975
Vincristini sulfas, 977
Vincristini sulfatis pro Injectione, 978
Vinpocetinum, 979
Vitamini synthetici densati A pulvis, 829
Vitaminum A syntheticum densatum oleosum, 829

X

Xylomethazolini hydrochloridum, 980

Z

Zidovudini solutionum peroralum, 984
Zidovudinum, 983
Zinci oxydum, 543
Zinci sulfas, 545

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Địa chỉ: Số 352 - Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội

Email: xuatbanyhoc@fpt.com.vn; xbyh@xuatbanyhoc.vn

Số điện thoại: 024.37625934 - Fax: 024.37625923

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM

Lần xuất bản thứ năm

Tập 1

Chịu trách nhiệm xuất bản

TỔNG GIÁM ĐỐC

Chu Hùng Cường

Chịu trách nhiệm nội dung

PHÓ TỔNG BIÊN TẬP

BSCKI. Nguyễn Tiến Dũng

HỘI ĐỒNG DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM

Biên tập:	BS. **Đặng Thị Cẩm Thúy**
Sửa bản in:	**Đặng Thị Cẩm Thúy**
Trình bày bìa:	**Nguyệt Thu**
Kt vi tính:	Mai Kim Anh - **Nguyễn Thị Ân**

Đối tác liên kết xuất bản

TRUNG TÂM DƯỢC ĐIỂN - DƯỢC THƯ VIỆT NAM

In 1.000 cuốn, khổ A4 tại Công ty TNHH một thành viên Nhà xuất bản Y học.

Địa chỉ: Số 352 Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội.

Số xác nhận đăng ký xuất bản: 4514 - 2017/CXBIPH/5 - 176/YH.

Quyết định xuất bản số: 489/QĐ - XBYH ngày 13 tháng 12 năm 2017.

In xong và nộp lưu chiểu năm 2017.

Mã số sách chuẩn quốc tế - ISBN Tập 1: 978-604-66-3045-6

Mã số sách chuẩn quốc tế - ISBN Tập 2: 978-604-66-3046-3