https://trungtamthuoc.com/

BẢN BỔ SUNG DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM V

Sưu tầm và chia sẻ bởi

Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

https://trungtamthuoc.com/

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

BỘ Y TẾ

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM

Lần xuất bản thứ năm

BẢN BỔ SUNG

Sưu tầm và chia sẻ bởi

Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÀ NỘI - 2023

https://trungtamthuoc.com/

Hội đồng Dược điển Việt Nam, Trung tâm Dược điển - Dược thư Việt Nam giữ bản quyền Bản bổ sung Dược điển Việt Nam V.

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

Sưu tầm và chia sẻ bởi

Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

https://trungtamthuoc.com/

BỘ Y TẾ

Số: 3453/QĐ-BYT

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 26 tháng 12 năm 2022

QUYẾT ĐỊNH
Về việc ban hành Dược điển Việt Nam V - Bản bổ sung

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 95/2022/NĐ-CP ngày 15 tháng 11 năm 2022 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 của 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;

Căn cứ Nghị định số 67/2009/NĐ-CP ngày 03 tháng 8 năm 2009 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 hóa;

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 3547/QĐ-BKHCN ngày 31 tháng 12 năm 2021 công bố 06 bộ Tiêu chuẩn quốc gia (TCVN) về thuốc (Sửa đổi 1:2021 TCVN I-2:2017; Sửa đổi 1:2021 TCVN I-3:2017; Sửa đổi 1:2021 TCVN II:2012; Sửa đổi 1:2021 TCVN III:2014; Sửa đổi 1:2021 TCVN IV:2015; TCVN VII:2021) và số 2168/QĐ-BKHCN ngày 04 tháng 11 năm 2022 công bố 08 bộ Tiêu chuẩn quốc gia về thuốc (Sửa đổi 1:2022 TCVN I-1:2017; Sửa đổi 1:2022 TCVN I-2:2017; Sửa đổi 1:2022 TCVN I-3:2017; Sửa đổi 1:2022 TCVN I-4:2017; Sửa đổi 1:2022 TCVN II:2012; Sửa đổi 1:2022 TCVN III:2014; Sửa đổi 1:2022 TCVN IV:2015; TCVN VIII:2022);

Theo đề nghị của Hội đồng Dược điển Việt Nam về việc ban hành Dược điển Việt Nam V - Bản bổ sung tại văn bản số 67/TTDĐDTVN ngày 22/11/2022;

Theo đề nghị của Cục trưởng Cục Quản lý Dược.

QUYẾT ĐỊNH:

Điều 1. Ban hành Dược điển Việt Nam V - Bản bổ sung bao gồm 190 Tiêu chuẩn quốc gia về thuốc, cụ thể:

- 149 tiêu chuẩn về nguyên liệu hóa dược và thành phẩm hóa dược;
- 27 tiêu chuẩn về dược liệu;
- 14 tiêu chuẩn về bao bì và nguyên liệu làm bao bì cấp 1 dùng cho dược phẩm;

(Nội dung chi tiết tại cuốn Dược điển Việt Nam - Lần xuất bản thứ năm - Bản bổ sung kèm theo)

Sưu tầm và chia sẻ bởi
Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

https://trungtamthuoc.com/

Điều 2. Dược điển Việt Nam V - Bản bổ sung có hiệu lực từ ngày 01/7/2023. Những quy định trước đây trái với quy định của Dược điển Việt Nam V - Bản bổ sung đều bãi bỏ.

Điều 3. Cục Quản lý Dược, Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo, Hội đồng Dược điển Việt Nam, Trung tâm Dược điển - Dược thư Việt Nam có trách nhiệm hướng dẫn việc áp dụng Dược điển Việt Nam V - Bản bổ sung đảm bảo đúng quy định.

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 đơn vị thuộc và 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 và các cơ quan, tổ chức, cá nhân có liên quan chịu trách nhiệm thi hành quyết định này./.

KT. BỘ TRƯỞNG
THỨ TRƯỞNG

Đỗ Xuân Tuyên

https://trungtamthuoc.com/

NỘI DUNG

	Trang
Lời nói đầu	lix
Hội đồng Dược điển Việt Nam VI	lxi
Các cộng tác viên	lxiii
Các cơ quan và đơn vị tham gia xây dựng Bản bổ sung Dược điển Việt Nam V	lxiv
Danh mục các chuyên luận	lxv
Các chuyên luận	1429
Nguyên liệu hóa dược và thành phẩm hóa dược	1429
Dược liệu, cao dược liệu, tinh dầu	1643
Các phụ lục	PL-481
Mục lục tra cứu	ML-37

Sưu tầm và chia sẻ bởi
Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

https://trungtamthuoc.com/

LỜI NÓI ĐẦU

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 lần xuất bản thứ năm (DĐVN V), Quyết định có hiệu lực thi hành từ ngày 01 tháng 7 năm 2018. Để hoạt động xây dựng tiêu chuẩn quốc gia về thuốc và Dược điển Việt Nam được thường xuyên, liên tục, ngày 24 tháng 8 năm 2018, Bộ trưởng Bộ Y tế đã ký Quyết định số 5171/QĐ-BYT về việc thành lập Hội đồng Dược điển Việt Nam VI và giao Hội đồng nhiệm vụ theo dõi áp dụng Dược điển Việt Nam mới ban hành và xây dựng Dược điển Việt Nam giai đoạn tiếp theo.

Thực hiện nhiệm vụ được giao, thời gian qua, Hội đồng dược điển Việt Nam VI đã hoàn thành việc xây dựng một số tiêu chuẩn quốc gia về thuốc mới (các Bộ TCVN VII:2021 và TCVN VIII:2022; tổng cộng 48 TCVN) và đồng thời rà soát, sửa đổi một số tiêu chuẩn trong Dược điển Việt Nam V (các bộ Sửa đổi 1:2021 và Sửa đổi 1:2022 TCVN II:2012, TCVN III:2014, TCVN IV:2015 và TCVN I:2017; tổng cộng 142 TCVN) bao gồm 69 tiêu chuẩn nguyên liệu hóa dược, 80 tiêu chuẩn thành phẩm hóa dược, 27 tiêu chuẩn dược liệu, 14 tiêu chuẩn về bao bì và nguyên liệu làm bao bì.

Các tiêu chuẩn quốc gia về thuốc được biên soạn một cách khoa học, phù hợp với thông lệ quốc tế, theo quy trình thống nhất được quy định tại Thông tư 11/2008/TTLT/BYT-BKHCN ngày 29/12/2008. Nội dung tiêu chuẩn được tham khảo Dược điển nước ngoài mới nhất tại thời điểm biên soạn, đối chiếu với thực tế sản xuất và kiểm nghiệm thuốc ở trong nước, đồng thời tiến hành khảo nghiệm thực tế tại các phòng thí nghiệm đạt GLP để đảm bảo tính khả thi khi áp dụng và từng bước hòa hợp với Dược điển các nước.

Để kịp thời đáp ứng yêu cầu kiểm tra, giám sát và quản lý chất lượng thuốc, Hội đồng Dược điển Việt Nam hoàn thành việc in Bản bổ sung Dược điển Việt Nam V bao gồm các tiêu chuẩn trong các Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc đã được công bố trong năm 2021 và 2022, cung cấp những tiêu chuẩn chính thức, phù hợp với sự phát triển của khoa học kỹ thuật hiện nay, góp phần đảm bảo chất lượng thuốc lưu thông trên thị trường.

Hội đồng Dược điển Việt Nam xin trân trọng cảm ơn Lãnh đạo Bộ Y tế đã chỉ đạo công tác xây dựng Dược điển. Hội đồng Dược điển Việt Nam cũng xin chân thành cảm ơn lãnh đạo Bộ Khoa học và Công nghệ, Tổng cục Tiêu chuẩn Đo lường Chất lượng, Cục quản lý Dược, Cục Khoa học công nghệ và Đào tạo và các Cục, Vụ chức năng của Bộ Y tế đã tích cực ủng hộ, hợp tác và giúp đỡ Hội đồng hoàn thành nhiệm vụ. Hội đồng đánh giá cao và xin trân trọng cảm ơn sự đóng góp trí tuệ, công sức và kinh nghiệm quý báu của các ủy viên, cộng tác viên của Hội đồng, các chuyên gia, cán bộ trong và ngoài ngành, các cơ quan, đơn vị, doanh nghiệp dược… cho công tác xây dựng các tiêu chuẩn quốc gia về thuốc thời gian qua. Mặc dù các chuyên luận trong Bản bổ sung Dược điển Việt Nam V đã trải qua một quy trình xây dựng chặt chẽ, công phu nhưng khó tránh khỏi còn có những thiếu sót. Hội đồng Dược điển Việt Nam mong nhận được sự góp ý của các tổ chức, cá nhân để tiếp tục sửa đổi bổ sung, hoàn thiện nội dung các chuyên luận ngày càng tốt hơn để tiến tới xuất bản Dược điển Việt Nam VI.

HỘI ĐỒNG DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM
CHỦ TỊCH
PGS.TS. Đoàn Cao Sơn

Sưu tầm và chia sẻ bởi
Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

https://trungtamthuoc.com/

HỘI ĐỒNG DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

(Theo Quyết định số 5171/QĐ-BYT ngày 24/8/2018)

Chủ tịch Hội đồng Dược điển Việt Nam VI

PGS.TS. Đoàn Cao Sơn

Các Phó chủ tịch Hội đồng Dược điển Việt Nam VI

PGS.TSKH. Nguyễn Minh Khởi - Viện Dược liệu
PGS.TS. Trần Việt Hùng - Viện Kiểm nghiệm Thuốc Thành phố Hồ Chí Minh
TS. Đoàn Hữu Thiển - Viện Kiểm định quốc gia Vắc xin và Sinh phẩm y tế
PGS.BS. Phạm Vũ Khánh - Cục Quản lý Y Dược cổ truyền
DS. Nguyễn Tất Đạt - Cục Quản lý Dược
TS. Nguyễn Ngô Quang - Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo, Bộ Y tế
ThS. Nguyễn Đăng Lâm - Viện Kiểm nghiệm Thuốc Trung ương

Ủy viên thư ký hội đồng

ThS. Nguyễn Thị Phương Mai
DS. Lê Thị Cẩm Hương

Ban Thường trực Hội đồng Dược điển Việt Nam VI

Trưởng ban: PGS.TS. Đoàn Cao Sơn.
Phó trưởng ban: DS. Nguyễn Tất Đạt, ThS. Lục Thị Thu Hằng.
Các uỷ viên: GS.TS. Nguyễn Thanh Bình, GS.TS. Lê Quan Nghiệm, PGS.TS. Trịnh Văn Quỳ, GS.TS. Phạm Thanh Kỳ, GS.TS. Võ Xuân Minh, TS. Nguyễn Văn Tựu, PGS.TS. Trịnh Văn Lẩu, PGS.TS. Vũ Nam, DS. Nguyễn Văn Viên.

Ban Danh pháp - Qui chế

Trưởng ban: DS. Nguyễn Tất Đạt.
Phó trưởng ban: PGS.TS. Nguyễn Thế Thịnh.
Thư ký ban: ThS. Lục Thị Thu Hằng, TS. Nguyễn Đức Toàn.
Các uỷ viên: ThS. Phạm Văn Hải, PGS.TS. Đinh Thị Thanh Hải, ThS. Phạm Thị Vân Hạnh, TS. Phạm Văn Hùng, DS. Lê Thị Cẩm Hương, TS. Nguyễn Văn Lợi, ThS. Nguyễn Thị Phương Mai, PGS.TS. Nguyễn Văn Tập.

Ban Hóa dược

Trưởng ban: PGS.TS. Trần Việt Hùng.
Phó trưởng ban: ThS. Trần Thúy Hạnh.
Thư ký ban: ThS. Nguyễn Thị Trang.
Các uỷ viên: ThS. Nguyễn Thị Quỳnh Giang, TS. Nguyễn Văn Giang, ThS. Mai Thanh Hà, ThS. Phạm Thị Hà, TS. Nguyễn Thanh Hà, ThS. Nguyễn Thị Hằng, ThS. Lê Thị Thiên Hương, ThS. Giản Thị Lan, ThS. Lê Thị Quỳnh Nga, ThS. Lê Thị Thu, ThS. Nguyễn Thị Trúc Vân, DS. Nguyễn Thị Hồng Yến.

Ban Bào chế

Trưởng ban: GS.TS. Võ Xuân Minh.
Phó trưởng ban: GS.TS. Phạm Thị Minh Huệ, GS.TS. Lê Quan Nghiệm.
Thư ký ban: ThS. Lục Thị Thu Hằng.
Các uỷ viên: DS. Nguyễn Thị Vân Anh, ThS. Hoàng Thái Phượng Các, ThS. Phạm Thị Kiều Dung, ThS. Huỳnh Ngọc Duy, DS. Vũ Bạch Dương, PGS.TS. Vũ Thị Thu Giang, ThS. Trần Thị Thu Hà, ThS. Trần Thị Thanh Huế, ThS. Lê Thị Thu Huyền, ThS. Nguyễn Thị Thu Hường, DS. Phạm Hồng Minh, ThS. Nguyễn Thị Minh Tâm, ThS. Đỗ Thu Trang, ThS. Lục Thị Vân.

Ban Dược liệu - Đông dược

Trưởng ban: GS.TS. Phạm Thanh Kỳ.
Phó trưởng ban: PGS.TSKH. Nguyễn Minh Khởi, PGS.TS. Nguyễn Thế Thịnh.
Thư ký ban: ThS. Nguyễn Thị Phương Mai.
Các uỷ viên: ThS. Nguyễn Tuấn Anh, PGS.TS. Phùng Hòa Bình, PGS.TS. Nguyễn Thu Hằng, TS. Hà Minh Hiển, PGS.TS. Nguyễn Thị Hoài, TS. Hoàng Quỳnh Hoa, ThS. Đoàn Thị Tuyết Mai, TS. Phạm Đông Phương, TS. Nguyễn Thị Phương, ThS. Nguyễn Thị Lan Phương, PGS.TS. Đỗ Quyên, GS.TS. Phạm Xuân Sinh, PGS.TS. Nguyễn Văn Tập, PGS.TS. Nguyễn Viết Thân, ThS. Nguyễn Phương Thảo, PGS.TS. Phương Thiện Thương, PGS.TS. Huỳnh Ngọc Thụy, ThS. Trần Thị Thu Trang, TS. Nguyễn Huy Văn, TS. Nguyễn Tiến Vững.

Sưu tầm và chia sẻ bởi
Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

https://trungtamthuoc.com/

Ban Vắc xin - Sinh phẩm
Trưởng ban: TS. Đoàn Hữu Thiển.
Phó trưởng ban: TS. Phạm Văn Hùng.
Thư ký ban: TS. Nguyễn Thị Kiều, ThS. Nguyễn Thanh Thảo.
Các uỷ viên: TS. Lưu Thị Dung, TS. Đỗ Tuấn Đạt, GS.TS. Nguyễn Đăng Hiền, ThS. Nguyễn Chí Hiếu, TS. Vũ Thị Thu Hường, ThS. Đường Thị Cẩm Lệ, TS. Nguyễn Thị Liên, TS. Nguyễn Thị Lý, GS.TS. Phan Thị Ngà, TS. Nguyễn Thị Vân Quỳnh, TS. Dương Hữu Thái, TS. Nguyễn Hoàng Tùng, GS.TSKH. Nguyễn Thu Vân, ThS. Lê Thị Hoàng Yến.

Ban Phương pháp kiểm nghiệm thuốc
Trưởng ban: PGS.TS. Trịnh Văn Quỳ.
Phó trưởng ban: TS. Tạ Mạnh Hùng.
Thư ký ban: ThS. Trần Thị Bích Vân.
Các uỷ viên: TS. Trần Hồng Anh, PGS.TS. Nguyễn Thị Kiều Anh, TS. Cao Ngọc Anh, ThS. Lữ Thị Kim Chi, TS. Lê Việt Dũng, PGS.TS. Phạm Thị Thanh Hà, TS. Nguyễn Văn Hà, ThS. Nguyễn Thị Vĩnh Hồng, TS. Tô Minh Hùng, TS. Đặng Văn Khánh. TS. Nguyễn Trần Linh, TS. Chương Ngọc Nãi, TS. Phạm Thị Minh Tâm, GS.TS. Nguyễn Đức Tuấn, TS. Lê Quang Thảo, PGS.TS. Đỗ Châu Minh Vĩnh Thọ.

Ban Biên tập - Hiệu đính
Trưởng ban: PGS.TS. Trịnh Văn Lầu.
Phó trưởng ban: ThS. Phan Thị Thùy Chi, ThS. Nguyễn Thị Phương Mai.
Thư ký ban: ThS. Nguyễn Thị Trang.
Các uỷ viên: ThS. Phạm Thị Duyên, ThS. Phạm Thị Giang, ThS. Lê Thị Thu Hiền, ThS. Nguyễn Thị Hương, TS. Nguyễn Thị Kiều, GS.TS. Phạm Thanh Kỳ, ThS. Cao Thị Mai Phương, ThS. Trịnh Thị Quy, PGS.TS. Trịnh Văn Quỳ, ThS. Nguyễn Thanh Thảo.

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, ThS. Nguyễn Thanh Thảo, ThS. Nguyễn Thị Trang, DSTH. Phạm Bình Minh, CN. Hà Thị Thúy.

https://trungtamthuoc.com/

CÁC CỘNG TÁC VIÊN

TS. Phạm Tuấn Anh
ThS. Phạm Huy Bách
PGS.TS. Trần Thế Bách
TTND.BSCK I. Trần Văn Bản
ThS. Nguyễn Văn Bình
ThS. Nguyễn Thị Dung
ThS. Ngô Thị Duyên
TS. Trịnh Hoàng Dương
PGS.TSKH. Đỗ Trung Đàm
DS. Nguyễn Thị Hồng Hạnh
ThS. Nguyễn Thị Hoa
ThS. Trần Hoàng
TS. Vũ Minh Hoàn
DS. Phùng Thị Hồng
ThS. Lê Thị Huế
TS. Chử Thanh Huyền
TTND.BS. Nguyễn Xuân Hướng
PGS.TSKH. Trần Công Khánh
ThS. Lê Đình Khánh
DS. Vũ Trọng Khoa
DS. Vũ Hà Khuê
ThS. Mã Vân Kiều
ThS. Lê Thị La
CN. Hoàng Xuân Lâm
ThS. Đới Hải Linh
GS.TS. Nguyễn Văn Long
TS. Thân Thị Kiều My
TS. Trần Minh Ngọc
ThS. Nguyễn Thị Ánh Nguyệt
TS. Đỗ Thị Oanh
TS. Hà Vân Oanh
DS. Khúc Hoàng Phương
ThS. Nguyễn Thu Phương
ThS. Bùi Việt Phương
ThS. Phạm Văn Quang
DS. Nguyễn Mai Quyên
ThS. Nguyễn Hữu Thảo
DS. Trịnh Thị Hồng Thảo
ThS. Bạch Thị Thắm
ThS. Đỗ Thị Bích Thuận
DS. Lê Thị Trang
ThS. Bùi Văn Trung
ThS. Phan Văn Trưởng
TS. Nguyễn Hoàng Tuấn
ThS. Cao Thị Cẩm Tú
TS. Phùng Thị Vinh
ThS. Nguyễn Thị Vinh
TS. Đỗ Thị Xuyến

Sưu tầm và chia sẻ bởi
Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

https://trungtamthuoc.com/

CÁC CƠ QUAN VÀ ĐƠN VỊ THAM GIA XÂY DỰNG BẢN BỔ SUNG 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

Viện Dược liệu, Bộ Y tế

Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương, Bộ Y tế

Một số doanh nghiệp sản xuất và kinh doanh Dược...

https://trungtamthuoc.com/

DANH MỤC CÁC CHUYÊN LUẬN

I. Nguyên liệu hóa dược và Thành phẩm hóa dược

1. Abacavir, viên nén
2. Acarbose
3. Acarbose, viên nén
4. Aciclovir, kem
5. Aciclovir, viên nén
6. Acid folic, viên nén
7. Acid nalidixic
8. Adrenalin, thuốc tiêm
9. Alpha amylase
10. Amoxicilin, bột pha tiêm
11. Amoxicilin, nang
12. Amoxicilin, viên nén
13. Ampicilin, bột pha tiêm
14. Ampicilin, nang
15. Bacitracin
16. Benzylpenicilin, bột pha tiêm
17. Biotin, viên nén
18. Bromhexin hydroclorid
19. Bupivacain hydroclorid
20. Carbamazepin, viên nén
21. Carbidopa
22. Carmelose
23. Cefaclor, nang
24. Cefadroxil, bột pha hỗn dịch
25. Cefadroxil, nang
26. Cefadroxil, viên nén
27. Cefazolin, bột pha tiêm
28. Cefepim, bột pha tiêm
29. Cefixim, viên nén
30. Ceftazidim pentahydrat
31. Celecoxib, nang
32. Celecoxib, viên nén
33. Cephalexin, bột pha hỗn dịch
34. Cephalexin, nang
35. Cephalexin, viên nén
36. Cetirizin, viên nén
37. Cilastatin natri
38. Clarithromycin, nang
39. Clarithromycin, viên nén
40. Clindamycin, nang
41. Cloramphenicol
42. Cloramphenicol, nang
43. Cloramphenicol, thuốc nhỏ mắt
44. Cloramphenicol, viên nén
45. Clotrimazol, viên nén đặt âm đạo
46. Dexamethason, viên nén
47. Dịch phân tán 30% của acid methacrylic và ethyl acrylat đồng trùng hợp (1:1)
48. Diclofenac natri, thuốc tiêm
49. Doxycyclin hydroclorid
50. Dung dịch clorhexidin gluconat
51. Dung dịch glyceryl trinitrat
52. Ergocalciferol
53. Erythromycin
54. Erythromycin ethyl succinat
55. Erythromycin stearat
56. Ethylcelulose
57. Felodipin, viên nén giải phóng kéo dài
58. Fenofibrat
59. Fluocinolon acetonid
60. Gemfibrozil
61. Gemfibrozil, nang
62. Gemfibrozil, viên nén
63. Glibenclamid
64. Glibenclamid và metformin, viên nén
65. Glibenclamid, viên nén
66. Glucose khan
67. Glucose ngậm một phân tử nước
68. Glucose, thuốc tiêm truyền
69. Haloperidol
70. Hydrocortison acetat, thuốc tiêm
71. Hydroxypropylcelulose
72. Imipenem monohydrat
73. Imipramin hydroclorid
74. Indomethacin
75. Isoniazid, viên nén
76. Kẽm oxyd, thuốc mỡ
77. Lactose monohydrat
78. Lansoprazol
79. Lansoprazol, nang tan trong ruột
80. Levodopa
81. Levonorgestrel, viên nén
82. Levothyroxin, viên nén
83. Lopinavir và ritonavir, viên nén
84. Magnesi stearat
85. Medroxyprogesteron acetat
86. Meropenem trihydrat
87. Meropenem, bột pha tiêm
88. Mesalazin
89. Metformin hydroclorid
90. Methylprednisolon
91. Methylprednisolon acetat
92. Metoclopramid
93. Metoclopramid, thuốc tiêm
94. Metoclopramid, viên nén
95. Metoprolol succinat
96. Metoprolol tartrat
97. Metoprolol tartrat, viên nén
98. Metronidazol, viên nén

Sưu tầm và chia sẻ bởi
Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

https://trungtamthuoc.com/

99. Moxifloxacin hydroclorid
100. Moxifloxacin, thuốc nhỏ mắt
101. Moxifloxacin, viên nén
102. Natri clorid đẳng trương, thuốc tiêm truyền
103. Natri hydroxyd
104. Nicotinamid
105. Nifuroxazid, nang
106. Nước siêu tinh khiết
107. Ofloxacin, nang
108. Ofloxacin, viên nén
109. Oxytetracyclin dihydrat
110. Oxytetracyclin hydroclorid
111. Pancreatin
112. Paracetamol, thuốc tiêm truyền
113. Phenoxymethylpenicilin
114. Phenoxymethylpenicilin kali
115. Phytomenadion
116. Prednison
117. Promethazin hydroclorid, viên nén
118. Quinin sulfat, viên nén
119. Ramipril, viên nén
120. Ranitidin, viên nén
121. Ribavirin
122. Ribavirin, viên nén
123. Salbutamol sulfat
124. Sắt fumarat và acid folic, viên nén
125. Sertralin hydroclorid
126. Simeticon
127. Spironolacton
128. Spironolacton, viên nén
129. Sucralfat, bột pha hỗn dịch
130. Sucralfat, viên nén nhai
131. Sulbactam natri
132. Tamoxifen, viên nén
133. Tenoxicam, viên nén
134. Terfenadin
135. Tetracyclin hydroclorid, nang
136. Tetracyclin hydroclorid, viên nén
137. Tinh bột thủy phân
138. Tinidazol, viên nén
139. Tobramycin, thuốc nhỏ mắt
140. Tobramycin, thuốc tiêm
141. Tramadol, nang
142. Tramadol, thuốc tiêm
143. Triamcinolon acetonid
144. Valsartan
145. Valsartan, viên nén
146. Vaselin trắng
147. Vaselin vàng
148. Vincristin sulfat
149. Zidovudin

II. Dược liệu

150. Bách bộ (Rễ)
151. Bạch hoa xà thiệt thảo
152. Bán hạ nam
153. Cao khô lá bạch quả
154. Cỏ sữa lá lớn
155. Cỏ sữa lá nhỏ
156. Dây đau xương (Thân)
157. Diệp hạ châu đắng
158. Hà thủ ô đỏ (Rễ củ)
159. Hà thủ ô đỏ đã chế biến
160. Hòe (Nụ hoa)
161. Khiếm thực (Hạt)
162. Long nhãn
163. Một dược (Gôm nhựa)
164. Muồng trâu (Lá)
165. Ngũ gia bì gai (Vỏ rễ, vỏ thân)
166. Phan tả diệp (Lá)
167. Rau đắng đất
168. Sài đất
169. Sắn dây (Rễ củ)
170. Sen (Hạt)
171. Tang ký sinh
172. Thạch xương bồ (Thân rễ)
173. Thủy xương bồ (Thân rễ)
174. Tinh dầu bạc hà
175. Tinh dầu quế
176. Xuyên tâm liên

III. Phương pháp kiểm nghiệm thuốc

177. Phụ lục 17 Đồ đựng cấp 1 dùng cho chế phẩm dược
178. 17.1 Đồ đựng bằng thủy tinh dùng cho chế phẩm dược
179. 17.2 Đồ đựng kim loại cho thuốc mỡ tra mắt
180. 17.3 Đồ đựng và nút bằng chất dẻo
181. 17.3.1 Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm không phải thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt
182. 17.3.2 Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm thuốc tiêm
183. 17.3.3 Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm nhỏ mắt
184. 17.3.4 Phép thử phản ứng sinh học
185. 17.4 Dụng cụ tiêm truyền đã tiệt khuẩn (Bộ dây truyền dịch)
186. 17.5 Nút cao su dùng cho chai đựng thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền
187. 17.9.2 Nguyên liệu để sản xuất đồ đựng máu và chế phẩm máu
188. 17.9.8 Polyamid-6 (PA-6) dùng làm đồ đựng chế phẩm không phải thuốc tiêm.
189. 17.9.9 Poly(vinyl clorid) hóa dẻo dùng để sản xuất đồ đựng dung dịch tiêm truyền
190. 17.9.10 Poly(vinyl clorid) không hóa dẻo dùng để sản xuất đồ đựng thuốc dạng rắn và dạng lỏng không dùng đường tiêm

https://trungtamthuoc.com/

Các chuyên luận

NGUYÊN LIỆU HÓA DƯỢC

VÀ THÀNH PHẨM HÓA DƯỢC

Sưu tầm và chia sẻ bởi
Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

https://trungtamthuoc.com/

VIÊN NÉN ABACAVIR

Là viên nén bao hoặc không bao chứa abacavir 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 abacavir, $C_{14}H_{18}N_6O$, 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: *Acid acetic băng - methanol - dicloromethan* (3 : 10 : 90).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 0,2 g abacavir trong 100 ml *nước* và lọc.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,23 % abacavir sulfat chuẩn trong *nước*.
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,23 % abacavir sulfat chuẩn và 0,2 % zidovudin chuẩn 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 12 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và quan sát ngay dưới 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 (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ rệt.
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 acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,039 % abacavir sulfat chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
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 0,1 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ abacarvir sulfat 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 254 nm, mẫu trắng là *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Tính hàm lượng abacavir đã hòa tan từ độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{14}H_{18}N_6O$ của abacavir sulfat chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng abacavir, $C_{14}H_{18}N_6O$, 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 A: *Dung dịch acid trifluoroacetic 0,05 % (tt/tt).*
Pha động B: *Methanol 85 % (tt/tt).*
Dung môi pha mẫu: Dung dịch acid phosphoric 0,1 % (tt/tt).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 0,3 g abacavir trong 70 ml dung môi pha mẫu trong 30 min, siêu âm 5 min và pha loãng thành 100,0 ml, lọc. Pha loãng 1,0 ml dịch lọc thành 20,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu: 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 5,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch phân giải: Hòa tan 2,5 mg abacavir chuẩn dùng để định tính pic trong 10,0 ml dung môi pha mẫu.
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 254 nm.
Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Ghi chú
0 - 20	95 → 70	5 → 30	Gradient tuyến tính
20 - 35	70 → 10	30 → 90	
35 - 40	10	90	Đẳng dòng
40 - 41	10 → 0	90 → 100	Rửa cột
41 - 50	0	100	
50 - 51	0 → 95	100 → 5	
51 - 55	95	5	Cân bằng lại

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ của dung dịch phân giải phải tương tự sắc ký đồ cung cấp kèm theo abacavir chuẩn dùng để định tính pic. Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic của abacavir và pic tạp chất D của abacavir ít nhất là 1,5.
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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các pic phụ không được lớn hơn 8 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,6 %).
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 (0,1 %).

https://trungtamthuoc.com/

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, dung môi pha mẫu, dung dịch phân giải và điều kiện sắc ký như mô tả ở phần 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 0,1 g abacavir. Lắc bột với 70 ml dung môi pha mẫu trong 30 min, pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi và lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,023 % abacavir sulfat chuẩn trong dung môi pha mẫu.

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 của abacavir và pic tạp chất D của abacavir ít nhất là 1,5.

Tính hàm lượng abacavir, $C_{14}H_{18}N_6O$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{14}H_{18}N_6O$ của abacavir sulfat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

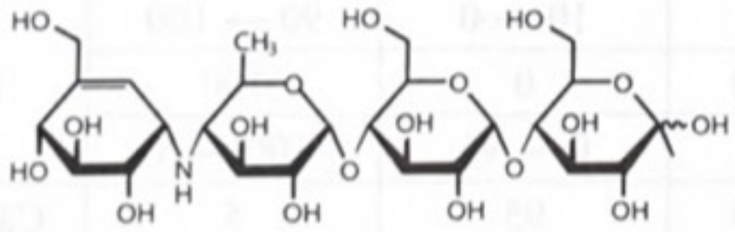
Loại thuốc

Kháng virus HIV.

Hàm lượng thường dùng

300 mg.

ACARBOSE



$C_{25}H_{43}NO_{18}$ P.t.l: 646

Acarbose là *O*-4,6-dideoxy-4-[[(*1S,4R,5S,6S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-O-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-D-glucopyranose, được tạo thành bởi một số chủng *Actinoplanes utahensis*, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{25}H_{43}NO_{18}$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột vô định hình màu trắng hoặc hơi vàng, dễ hút ẩm. Rất 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 acarbose chuẩn.

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

pH

Dung dịch S: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. pH của dung dịch S phải từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +168° đến +183°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Pha loãng 2,0 ml dung dịch S thành 10,0 ml bằng *nước* và tiến hành đo.

Độ hấp thụ

Không được quá 0,15.

Dùng dung dịch S, đo ở bước sóng 425 nm (Phụ lục 4.1).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn đều 750 thể tích của *acetonitril (TT_1)* với 250 thể tích của dung dịch có nồng độ *kali dihydrophosphat (TT)* 0,060 % và *dinatri hydrophosphat dihydrat (TT)* 0,035 %.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Cân chính xác khoảng 100 mg acarbose chuẩn, hòa tan trong vừa đủ 5,0 ml *nước*.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch acarbose chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A, B, C, D, E, F và G) trong *nước* nồng độ khoảng 2 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *nước*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 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 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 dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của acarbose.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo acarbose chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A, B, C, D, E, F và G.

Thời gian lưu tương đối so với acarbose (thời gian lưu khoảng 16 min): Tạp chất D khoảng 0,5; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất C khoảng 1,2; tạp chất E khoảng 1,7; tạp chất F khoảng 1,9; tạp chất G khoảng 2,2.

https://trungtamthuoc.com/

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải giống với sắc ký đồ cung cấp kèm theo acarbose chuẩn dùng để định tính pic và tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,2; 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 acarbose.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất B là 0,63; tạp chất D là 0,75; tạp chất E là 1,25; tạp chất F là 1,25; tạp chất G là 1,25.

Giới hạn:

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,5 %).

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 (3) (1,0 %).

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,6 %).

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B 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 (3) (0,5 %).

Tạp chất F, G: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %).

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E 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 (3) (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 (3) (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 (3) (3,0 %).

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: *O*-4,6-dideoxy-4-[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-O-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-D-*arabino*-hex-2-ulopyranose.

Tạp chất B: (1*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4,5,6-trihydroxy-2-(hydroxymethyl) cyclohex-2-enyl 4-*O*-[4,6-dideoxy-4-[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]-α-D-glucopyranosyl]-α-D-glucopyranosid.

Tạp chất C: α-D-glucopyranosyl 4-*O*-[4,6-dideoxy-4-[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl] amino]-α-D-glucopyranosyl]-α-D-glucopyranosid.

Tạp chất D: 4-*O*-[4,6-dideoxy-4-[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]-α-D-glucopyranosyl]-D-glucopyranose.

Tạp chất E: *O*-4,6-dideoxy-4-[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-D-*arabino*-hex-2-ulopyranose (4-*O*-α-acarbosyl-D-fructopyranose).

Tạp chất F: *O*-4,6-dideoxy-4-[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-D-glucopyranose (4-*O*-α-acarbosyl-D-glucopyranose).

Tạp chất G: α-D-glucopyranosyl *O*-4,6-dideoxy-4-[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-α-D-glucopyranosid(α-D-glucopyranosyl α-acarbosid).

Tạp chất H: *O*-4,6-dideoxy-4-[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-enyl]amino]-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-6-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-D-glucopyranose.

Nước

Không được quá 4,0 % (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). 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 $C_{25}H_{43}NO_{18}$ 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 $C_{25}H_{43}NO_{18}$ trong acarbose chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Chất ức chế alpha-glucosidase; điều trị đái tháo đường.

Chế phẩm

Viên nén.

https://trungtamthuoc.com/

VIÊN NÉN ACARBOSE

Là viên nén chứa acarbose.

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 acarbose, $C_{25}H_{43}NO_{18}$, 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 *nước*.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Định lượng acarbose hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan acarbose chuẩn trong *nước* để thu được dung dịch có nồng độ 50 µg/ml (với viên hàm lượng 50 mg) hoặc 100 µg/ml (với viên hàm lượng 100 mg).

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định lấy một phần dịch hòa tan và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu.

Pha động, điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Tính hàm lượng acarbose đã hòa tan trong một viên từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{25}H_{43}NO_{18}$ của acarbose chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng acarbose, $C_{25}H_{43}NO_{18}$, 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 như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 500 mg acarbose vào bình định mức 25 ml, thêm *nước* lắc để hòa tan và thêm *nước* đến vạch, lắc đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *nước*.

Cách tiến hành:

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

Thời gian lưu tương đối so với acarbose: Tạp chất D khoảng 0,5; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất C khoảng 1,2.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất D là 0,75; tạp chất B là 0,63.

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 %).

Diện tích pic tạp chất B 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 (0,5 %).

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

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

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 (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 (3,0 %).

Bỏ qua các pic có thời gian lưu tương đối nhỏ hơn 0,2 và các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Dung dịch đệm phosphat - acetonitril* (25 : 75).

Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 600 mg *kali dihydrophosphat (TT)* và 279 mg *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 1000 ml bằng *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 khoảng 50 mg acarbose vào bình định mức 50 ml. Thêm *nước*, siêu âm để hòa tan và thêm *nước* đến vạch. Trộn đều và lọc.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 1 mg/ml acarbose chuẩn trong *nước*.

Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Hòa tan 200 mg acarbose chuẩn trong bình định mức 10 ml bằng một lượng nhỏ *nước*, thêm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*. Trộn đều, để yên ở nhiệt độ phòng 1 h, thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, sau đó thêm *nước* đến vạch, trộn đều.

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: 35 °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:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống, thời gian lưu tương đối của pic tạp chất A so với acarbose khoảng 0,9;

https://trungtamthuoc.com/

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 so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm phân tách giữa pic 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 so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm phân tách giữa pic tạp chất A và pic acarbose; số đĩa lý thuyết tính trên pic acarbose ít nhất là 2000.

Tính hàm lượng acarbose, $C_{25}H_{43}NO_{18}$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{25}H_{43}NO_{18}$ của acarbose chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Điều trị đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng

50 mg, 100 mg.

KEM ACICLOVIR

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 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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Guanin

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn guanin, dung dịch thử và điều kiện sắc ký thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.

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

Tính hàm lượng (%) guanin so với hàm lượng aciclovir trên nhãn dựa vào diện tích pic guanin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn guanin và hàm lượng $C_5H_5N_5O$ của guanin chuẩn.

Yêu cầu: Không được quá 2,0 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Dung dịch acid acetic 0,02 M.*

Dung dịch phân giải: Hòa tan và pha loãng một lượng cân chính xác aciclovir chuẩn và guanin chuẩn bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ của mỗi chất khoảng 0,1 mg/ml.

Dung dịch chuẩn guanin: Hòa tan và pha loãng một lượng cân chính xác guanin chuẩn bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 2 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan và pha loãng một lượng cân chính xác aciclovir chuẩn bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,1 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng kem đã trộn đều tương ứng với khoảng 10 mg aciclovir vào bình định mức 100 ml. Thêm *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT),* lắc để hòa tan và pha loãng bằng cùng dung môi đến vạch, lắc đều và lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 - 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 lần lượt với dung dịch phân giải và dung dịch chuẩn guanin. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic guanin và pic aciclovir ít nhất là 2,0. Tiêm lặp lại 6 lần, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic aciclovir thu được từ dung dịch phân giải và diện tích pic guanin thu được từ dung dịch chuẩn guanin không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng aciclovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, trong kem dựa vào diện tích pic aciclovir thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_{11}N_5O_3$ trong aciclovir chuẩn.

Bảo quản

Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống virus.

Hàm lượng thường dùng

5 %, tuýp 2 g, 5 g, 10 g.

VIÊN NÉN ACICLOVIR

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 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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

https://trungtamthuoc.com/

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn guanin, dung dịch thử và điều kiện sắc ký thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.
Tính hàm lượng phần trăm từng tạp chất bằng phương pháp chuẩn hóa.
Giới hạn:
Guanin: Không được quá 2,0 %.
Tạp chất khác: Mỗi tạp chất không được quá 0,5 %.

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 quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ khoảng 10 µg/ml với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 254 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, $C_8H_{11}N_5O_3$, so sánh với dung dịch aciclovir chuẩn có nồng độ tương đương được pha trong cùng dung môi.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng aciclovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, 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 acid acetic 0,02 M.*
Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng cân chính xác aciclovir chuẩn và guanin chuẩn bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng bằng *nước* để thu được dung dịch có nồng độ mỗi chất khoảng 0,1 mg/ml.
Dung dịch chuẩn guanin: Hòa tan một lượng cân chính xác guanin chuẩn bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng bằng *nước* để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 2 µg/ml.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác aciclovir chuẩn bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng bằng *nước* để thu được dung dịch có nồng độ 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 với khoảng 10 mg aciclovir vào bình định mức 100 ml. Thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, lắc siêu âm để hòa tan và pha loãng với *nước* đến vạch, lắc đều và lọc.
Ghi chú: Tỷ lệ thể tích của *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* trong dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn guanin và dung dịch chuẩn phải tương ứng với dung dịch thử.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 - 10 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °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 sắc ký: Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch phân giải và dung dịch chuẩn guanin. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic guanin và pic aciclovir không nhỏ hơn 2,0. Tiêm lặp lại 6 lần, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic aciclovir thu được từ dung dịch phân giải và diện tích pic guanin thu được từ dung dịch chuẩn guanin không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng aciclovir, $C_8H_{11}N_5O_3$, trong viên dựa vào diện tích pic aciclovir thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_8H_{11}N_5O_3$ trong aciclovir chuẩn.

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

Loại thuốc
Thuốc chống virus.

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

VIÊN NÉN ACID FOLIC

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: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 0,5 mg acid folic trong 1 ml hỗn hợp gồm 2 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 chứa 0,05 % acid folic chuẩn 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

https://trungtamthuoc.com/

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 µg/ml *acid 4-aminobenzoic (TT)* và 2,0 µg/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 dung dịch đối chiếu và dung dịch thử.

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa 2 pic tương ứng với acid *N*-(4-aminobenzoyl)-L-glutamic và acid 4-aminobenzoic ít nhất là 3.

Giới hạn: Diện tích của các pic tương ứng với acid 4-aminobenzoic 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 hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường: 500 ml *đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (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. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 281 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính toán hàm lượng acid folic, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch acid folic chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng acid folic, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

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 thu được trên sắc ký đồ của 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 acid folic thu được trên sắc ký đồ của 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

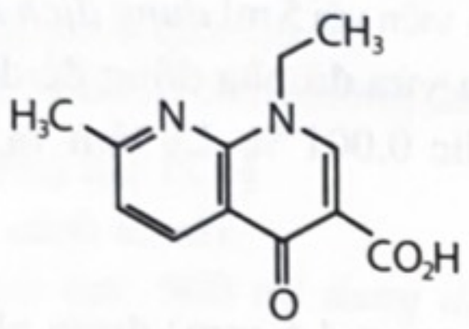
Trong đồ đựng kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

https://trungtamthuoc.com/

Loại thuốc
Vitamin.

Hàm lượng thường dùng
1 mg, 5 mg.

ACID NALIDIXIC



$C_{12}H_{12}N_2O_3$ 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 vàng nhạt hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong methylen clorid, khó tan trong aceton và ethanol 96 %, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.
Nóng chảy ở khoảng 230 °C.

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 nalidixic chuẩn.

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

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Dung dịch chứa 0,2 g/l *natri heptansulfonat monohydrat (TT)* và 2,3 g/l *amoni dihydrophosphat (TT)*, được điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha động B: Acetonitril - methanol (10 : 90).
Hỗn hợp dung môi: *Acetonitril - methanol* (50 : 50).
Dung dịch thử: Hòa tan 40,0 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 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg tạp chất C chuẩn của acid nalidixic trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 10,0 ml dung dịch thử và pha loãng 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).
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: 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	80 → 70	20 → 30
10 - 20	70 → 65	30 → 35
20 - 35	65	35
35 - 45	65 → 30	35 → 70
45 - 62	30	70

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất C.
Thời gian lưu tương đối so với acid nalidixic (thời gian lưu khoảng 40 min): Tạp chất C khoảng 1,02.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic acid nalidixic và pic tạp chất C ít nhất là 2,0.
Tính hàm lượng phần trăm tạp chất C dựa vào nồng độ của tạp chất C trong dung dịch đối chiếu (2). Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất khác trừ tạp chất C dựa vào nồng độ của acid nalidixic trong dung dịch đối chiếu (1).
Giới hạn:
Tạp chất C: Không được quá 0,05 %.
Các tạp chất không xác định: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,05 %.
Tổng tất cả các tạp chất không được quá 0,3 %.
Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,03 %.
Ghi chú:
Tạp chất A: 6-methylpyridin-2-amin.
Tạp chất B: Ethyl 7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxylat.
Tạp chất C: Diethyl (ethoxymethyliden)propanedioat.
Tạp chất D: 1,1′-oxydibenzen.

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 10 ml *methylen clorid (TT)*, thêm 30 ml *2-propanol (TT)* và 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*. Đậy kín cốc chuẩn độ và sục khí

https://trungtamthuoc.com/

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 N 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 bão hòa lithi clorid 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 đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm quinolon.

Chế phẩm

Viên nén, bột pha hỗn dịch uống.

THUỐC TIÊM ADRENALIN

Thuốc tiêm epinephrin

Là dung dịch vô khuẩn đẳng trương của adrenalin tartrat 0,18 % hoặc adrenalin 0,1% 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 và không ít hơn 0,085 g L-adrenalin 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 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 4,0 (Phụ lục 6.2).

D-adrenalin

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch được chuẩn bị trong điều kiện tránh ánh sáng. Bảo quản và tiêm các dung dịch ở 4 °C.

Pha động: Dung dịch kali clorid 0,2 M - acetonitril - dung dịch kali clorid 0,2 M chứa 0,4 % (tt/tt) acid acetic băng (96 : 3 : 1).

Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm bằng pha động để được dung dịch chứa 0,005 % adrenalin.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 3 thể tích dung dịch thử thành 20 thể tích bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,005 % (±) adrenalin hydroclorid trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *dẫn xuất của β-cyclodextrin hydroxypropyl ether dùng cho sắc ký phân tách đồng phân đối quang* (3 µm).

Nhiệt độ cột: 10 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 0,7 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu tương đối so với L-adrenalin (thời gian lưu khoảng 13 min) của D-adrenalin khoảng 1,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, độ phân giải giữa 2 pic chính trên sắc ký đồ thu được ít nhất là 2,0.

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

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kì pic nào tương ứng với D-adrenalin không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (15 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch được chuẩn bị trong điều kiện tránh ánh sáng.

Dung dịch A: Hòa tan 5 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 2,6 g *natri octansulfonat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 2,8 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung dịch B: Acetonitril (TT_1) - dung dịch A (13 : 87).

Pha động A: Acetonitril (TT_1) - dung dịch A (5 : 95).

Pha động B: Acetonitril (TT_1) - dung dịch A (45 : 55).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 100 thể tích bằng dung dịch B.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,0015 % adrenalin tartrat chuẩn và 0,0015 % noradrenalin tartrat (tạp chất B) chuẩn trong dung dịch B.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa 0,8 % adrenalin chuẩn có chứa tạp chất F trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Pha loãng 1 thể tích dung dịch này thành 10 thể tích bằng dung dịch B.

Dung dịch đối chiếu (4): Dung dịch chứa hỗn hợp tạp chất chuẩn của adrenalin (chứa tạp chất D và E) trong hỗn hợp dung môi *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M - dung dịch B* (1 : 9) (nồng độ khoảng 5 µg/ml).

Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng 1 thể tích dung dịch đối chiếu (1) thành 10 thể tích bằng dung dịch B.

https://trungtamthuoc.com/

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 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

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 A khoảng 3,2, tạp chất D khoảng 3,3 và tạp chất E khoảng 3,7.
Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định các pic tạp chất D và tạp chất E. Nhân diện tích của các pic này với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất D là 0,7 và tạp chất E là 0,6.
Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic tạp chất F (Pic tạp chất F có thể rửa giải ra cùng với các pic khác. Nếu cần, điều chỉnh điều kiện sắc ký để pic tạp chất F tách được khỏi các pic khác).
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic adrenalin ít nhất là 3,0.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử:
Diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với tạp chất F không lớn hơn 15 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (15 %).
Diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với tạp chất B không lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1 %).
Diện tích của bất kỳ pic tạp chất khác không lớn hơn một nửa diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).
Tổng diện tích các pic tạp chất, trừ tạp chất F, không lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1 %).
Bỏ qua các pic tạp chất có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) (0,1 %).
Tổng tất cả các tạp chất trong phép thử D-adrenalin và phép thử tạp chất liên quan không lớn hơn 16,0 %.
Ghi chú:
Tạp chất F: Acid (1*R*)-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethansulfonic.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Các dung dịch được chuẩn bị trong điều kiện tránh ánh sáng.
Pha động: Thêm 4,0 g *tetramethylamoni hydrosulfat (TT)*; 1,1 g *natri heptansulfonat (TT)* và 2 ml *dung dịch Trilon B 0,1 M (TT)* vào 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: Pha loãng 1 thể tích chế phẩm thành 10 thể tích bằng pha động.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,02 % adrenalin tartrat chuẩn trong pha động.
Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,02 % adrenalin tartrat chuẩn và 0,02 % noradrenalin tartrat chuẩn trong 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 205 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 dung dịch phân giải, độ phân giải giữa 2 pic chính ít nhất là 2,0.
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng của adrenalin, $C_9H_{13}NO_3$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic adrenalin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_9H_{13}NO_3$ trong adrenalin tartrat chuẩn.

Bảo quản
Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kích thích giao cảm.

Hàm lượng thường dùng
1 mg/ml.

ALPHA AMYLASE

Diastase

Alpha amylase là một enzym thủy phân tinh bột hoặc một hỗn hợp các enzym có nguồn gốc từ nấm (như *Aspergillus oryzae*) hoặc từ các chủng vi khuẩn không gây bệnh (như *Bacillus subtilis)* có tác dụng chuyển hóa tinh bột thành dextrin và maltose. Alpha amylase có thể chứa các chất pha loãng không độc hại như lactose hoặc calci phosphat. Chế phẩm phải có hoạt lực không nhỏ hơn 800 đơn vị alpha amylase trong 1 gam. Hoạt lực alpha amylase (số đơn vị hoạt tính có trong một gam chế phẩm) là số gam bột ngô dễ tan hoặc tinh bột ngô bị thủy phân hết bởi

https://trungtamthuoc.com/

1,0 gam chế phẩm trong các điều kiện quy định ở phép định lượng.

Tính chất

Bột màu kem đến nâu nhạt, không mùi hoặc gần như không mùi, dễ hút ẩm.

Mất khối lượng do làm khô

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

Định lượng

Dung dịch đệm pH 6,0: Hút 50,0 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)* vào bình định mức 200 ml, thêm 5,6 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (TT),* sau đó thêm *nước* vừa đủ thể tích.

Dung dịch đệm acetat pH 5,0: Hòa tan 13,6 g *natri acetat (TT)* và 6 ml *acid acetic băng (TT)* trong *nước* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch cơ chất tinh bột: Phân tán 1,0 g *tinh bột dễ tan* (đã sấy khô) trong khoảng 5 ml *nước*. Đổ hỗn dịch trên vào 75 ml *nước* sôi, vừa thêm vừa khuấy đều. Tráng cốc đựng 2 lần, mỗi lần 5 ml *nước*, chuyển vào dung dịch trên, tiếp tục đun sôi khoảng 2 min, khuấy liên tục trong quá trình đun. Làm lạnh về 25 °C, thêm 5 g *natri clorid (TT)* rồi thêm *nước* vừa đủ 100 ml. Hút 10 ml dung dịch trên pha loãng thành 100 ml bằng *dung dịch đệm pH 6,0* đối với amylase có nguồn gốc vi khuẩn hoặc bằng *dung dịch đệm acetat pH 5,0* đối với amylase có nguồn gốc từ nấm. 1 ml *dung dịch cơ chất tinh bột* thu được có chứa 1,0 mg *tinh bột dễ tan*. Dùng ngay sau khi pha.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng mẫu thử (W) tương đương với 100 đơn vị amylase, hòa tan với 200 ml *dung dịch đệm pH 6,0* (đối với amylase có nguồn gốc vi khuẩn) hoặc *dung dịch đệm acetat pH 5,0* (đối với amylase có nguồn gốc từ nấm), sau đó thêm *dung dịch đệm pH 6,0* hoặc *dung dịch đệm acetat pH 5,0* vừa đủ 1000,0 ml. Hút 10,0 ml dung dịch trên vào bình định mức 100 ml, thêm *dung dịch đệm pH 6,0* hoặc *dung dịch đệm acetat pH 5,0* vừa đủ 100 ml, lọc nếu cần (1 ml dung dịch thử có khả năng thủy phân khoảng 10 mg bột ngô dễ tan hoặc tinh bột ngô).

Cách tiến hành:

Chuẩn bị một dãy 6 ống nghiệm. Thêm vào mỗi ống 5,0 ml *dung dịch cơ chất tinh bột*. Đặt 6 ống nghiệm trên vào bể ổn nhiệt đã duy trì ở 40 °C ± 0,1 °C. Khi nhiệt độ của dung dịch trong ống nghiệm đạt 40 °C, thêm lần lượt vào mỗi ống 0,35 ml, 0,4 ml, 0,45 ml, 0,5 ml, 0,55 ml và 0,6 ml *dung dịch thử*, đánh dấu ống nghiệm từ 1 đến 6 và ghi lại thời gian bắt đầu phản ứng. Lắc đều và đặt lại vào bể ổn nhiệt. Sau chính xác 60 min lấy ống nghiệm ra khỏi bể ổn nhiệt và làm lạnh ngay bằng nước lạnh. Thêm vào mỗi ống nghiệm 0,05 ml *dung dịch iod 0,02 M* và lắc đều. Ghi lại thể tích nhỏ nhất của *dung dịch thử* (V) ở ống nghiệm không còn xuất hiện màu xanh hoặc tím (nếu có nghi ngờ, làm ẩm dung dịch để có sự phân biệt rõ ràng về màu sắc).

Tính hoạt lực (đơn vị) amylase có trong mỗi gam chế phẩm theo công thức:

$$\frac{M}{100} \times \frac{10}{100} \times 5 \times \frac{1000}{W} \times \frac{100}{10} \times \frac{1}{V}$$

Trong đó:

M là khối lượng tinh bột (g).

W là khối lượng mẫu thử (g).

V là thể tích nhỏ nhất của dung dịch thử thêm vào ống không còn xuất hiện màu xanh hoặc tím (ml).

Bảo quản

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

Loại thuốc

Enzym thủy phân tinh bột.

BỘT PHA TIÊM AMOXICILIN

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.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của amoxicilin natri.

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

Bản mỏng: *Silica gel F_{254} silan hóa* (Merck silanised silica gel $60F_{254}$ RP-18 là phù hợp).

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 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 chứa 0,25 % amoxicilin trihydrat chuẩn trong *dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,25 % amoxicilin trihydrat chuẩn và 0,25 % ampicilin trihydrat chuẩn trong *dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (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

https://trungtamthuoc.com/

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 sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách 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 (Phụ lục 13.2).

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: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương 0,15 g amoxicillin vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml pha động A, lắc 15 min sau đó lắc siêu âm trong 1 min, thêm pha động A vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

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): Thêm 1 ml *nước* vào 0,2 g amoxicilin trihydrat chuẩn, lắc 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 thu được thành 50 ml với pha động A.

Dung dịch phân giải: Dung dịch 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 5 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: 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 + 41)	0 → 92	100 → 8
(t_R + 41) - (t_R + 55)	92	8

t_R = thời gian lưu của amoxicilin xác định được ở sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1)

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2). Trên sắc ký đồ thu được, 3 pic chính được rửa giải ra sau pic amoxicilin lần lượt là amoxicilin diketopiperazin, amoxicilin dimer và amoxicilin trimer. Thời gian lưu tương đối của các pic này so với amoxicilin lần lượt khoảng 3,4; 4,1 và 4,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được, độ phân giải giữa pic amoxicilin và pic cefadroxil ít nhất là 2,0. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ pha động A và pha động B.

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

Diện tích của pic tương ứng với amoxicilin dimer không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (3 %).

Diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào khác không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2 %).

Tổng diện tích tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 9 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (9 %).

Bỏ qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động A, pha động B, dung dịch phân giải và điều kiện sắc ký thực hiện như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.

Pha động: Pha động A - pha động B (92 : 8).

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 chứa 0,070 % amoxicilin trihydrat chuẩn trong pha động A.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic amoxicilin và pic cefadroxil ít nhất là 2. Điều chỉnh thành phần của pha động để đạt yêu

https://trungtamthuoc.com/

cầu độ phân giải (nếu cần).
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ 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, 1000 mg, tính theo amoxicilin.

NANG AMOXICILIN

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. 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 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)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thời gian: 60 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 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.

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: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương đương 0,15 g amoxicilin vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml pha động A, lắc 15 min sau đó lắc siêu âm trong 1 min, thêm pha động A 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 A.
Dung dịch phân giải: Dung dịch 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 5 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: 50 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi sau:

Thời gian (min)	Pha động A (tt/tt)	Pha động B (tt/tt)
0 - 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 + 41)	0 → 92	100 → 8
(t_R + 41) - (t_R + 55)	92	8

t_R = thời gian lưu của amoxicilin xác định được ở sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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 trên sắc ký đồ thu được, độ phân giải giữa pic amoxicilin và pic cefadroxil ít nhất là 2,0. Nếu cần, điều

https://trungtamthuoc.com/

chỉnh tỷ lệ pha động A và pha động B.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %).
Không được quá 1 pic tạp chất có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1 %).
Diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào khác không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1 %).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động A, pha động B, dung dịch phân giải và điều kiện sắc ký thực hiện như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.
Pha động: Pha động A - pha động B (92 : 8).
Dung dịch thử: Cân 20 nang, xác định khối lượng trung bình bột thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng khoảng 60 mg amoxicilin vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml pha động A, lắc 15 min sau đó lắc siêu âm trong 1 min, thêm pha động A vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,070 % amoxicilin trihydrat chuẩn trong pha động A.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch thu được, độ phân giải giữa pic amoxicilin và pic cefadroxil ít nhất là 2,0. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ pha động A và pha động B.
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, trong nang dựa vào diện tích pic thu được 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.

VIÊN NÉN AMOXICILIN

Là viên nén có 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 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 viên tương ứng 100 mg amoxicilin trong 20 ml hỗn hợp dung môi *aceton - dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (4 : 1), lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha amoxicilin trihydrat chuẩn trong hỗn hợp dung môi *aceton - dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (4 : 1) để được dung dịch chứa 0,5 % amoxicilin.
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 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. 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 amoxicilin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Nước
Không được quá 13,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng khoảng 0,150 g bột viên.

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: 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 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.

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: Cân chính xác một lượng bột viên tương đương 0,15 g amoxicilin vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml pha động A, lắc 15 min sau đó lắc siêu âm trong 1 min, thêm pha động A vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

https://trungtamthuoc.com/

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

Dung dịch phân giải: Dung dịch 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 5 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: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi sau:

Thời gian (min)	Pha động A (tt/tt)	Pha động B (tt/tt)
0 - 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 + 41)	0 → 92	100 → 8
(t_R + 41) - (t_R + 55)	92	8

t_R = thời gian lưu của amoxicilin xác định được ở sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được, độ phân giải giữa pic amoxicilin và pic cefadroxil ít nhất là 2,0. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ pha động A và pha động B.

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

Diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %).

Không được quá 1 pic tạp chất có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1 %).

Diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào khác không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động A, pha động B, dung dịch phân giải và điều kiện sắc ký thực hiện như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.

Pha động: Pha động A - pha động B (92 : 8).

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 khoảng 60 mg amoxicilin vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml pha động A, lắc 15 min sau đó lắc siêu âm trong 1 min, thêm pha động A vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,070 % amoxicilin trihydrat chuẩn trong pha động A.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch thu được, độ phân giải giữa pic amoxicilin và pic cefadroxil ít nhất là 2,0. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ pha động A và pha động B.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng amoxicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được 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.

BỘT PHA TIÊM AMPICILIN

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 "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.

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 hồng ngoại đối chiếu của ampicilin natri. 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 đối chiếu 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 F_{254} silan hóa* (Merck silanised silica gel $60F_{254}$ RP-18 là phù hợp).

https://trungtamthuoc.com/

Dung môi khai triển: Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 % được điều chỉnh đến 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 chứa 0,25 % ampicilin trihydrat chuẩn 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 trong *dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (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, đặt bản mỏng vào bình có hơi iod đến khi xuất hiện các vết, quan sát dưới ánh sáng ban ngày. 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.

Giới hạn acid - kiềm
Dung dịch chế phẩm 10,0 % 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 2,0 % (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 ampicilin 9,5 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 1,5 EU/ml (Phụ lục 13.2).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Pha loãng hỗn hợp gồm 1 ml *dung dịch acid acetic 10 % (TT)*, 100 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)*, 100 ml *acetonitril (TT)* thành vừa đủ 2000 ml bằng *nước.*
Pha động B: Pha loãng hỗn hợp gồm 1 ml *dung dịch acid acetic 10 % (TT)*, 100 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)*, 800 ml *acetonitril (TT)* thành vừa đủ 2000 ml bằng *nước.*
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 0,3 g ampicilin vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 80 ml pha động A, lắc siêu âm 15 min, rồi thêm pha động A vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc.
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): Thêm 1 ml *nước* vào 0,2 g ampicilin chuẩn. Đun nóng dung dịch ở 60 °C trong 1 h và pha loãng 0,5 ml dung dịch này thành 50 ml bằng pha động A.
Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa 0,025 % ampicilin chuẩn và 0,002 % cefradin 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 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:
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 + 46)	0 → 85	100 → 15
(t_R + 46) - (t_R + 60)	85	15

t_R = thời gian lưu của ampicilin xác định được ở sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1).

Cân bằng cột với pha động là hỗn hợp pha động A - pha động B (85 : 15). 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 (3). Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi ở trên với dung dịch đối chiếu (1) và (2), dung dịch thử và mẫu trắng là pha động A.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) xuất hiện pic ampicilin và pic ampicilin dimer có thời gian lưu tương đối so với pic ampicilin khoảng 2,8. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic ampicilin và pic cefradin không nhỏ hơn 3,0; có thể điều chỉnh tỷ lệ thành phần pha động để đạt yêu cầu trên.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Diện tích của pic ứng với ampicilin dimer không được lớn hơn 4,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (4,5 %).
Diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào khác không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2 %).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động A, pha động B và điều kiện sắc ký thực hiện như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.
Pha động: Pha động A - pha động B (85 : 15).
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 60 mg ampicilin vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng

https://trungtamthuoc.com/

80 ml pha động A, lắc để hòa tan rồi thêm pha động A vừa đủ thể tích, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,006 % ampicilin chuẩn trong pha động A.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,025 % ampicilin chuẩn và 0,002 % cefradin chuẩn trong pha động A.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic ampicilin và pic cefradin ít nhất là 3,0; có thể điều chỉnh tỷ lệ thành phần pha động để đạt yêu cầu trên.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng ampicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được 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

Ở nhiệt độ không quá 25 °C.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Hàm lượng thường dùng

500 mg, 1000 mg.

NANG AMPICILIN

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 silan hóa* (Merck silansied silica gel $60F_{254}$ RP-18 là phù hợp).

Dung môi khai triển: *Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 % được điều chỉnh đến 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 hydro carbonat 4,2 % (TT)*, lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,25 % ampicilin trihydrat chuẩn 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 trong *dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (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, 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.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Pha loãng hỗn hợp gồm 1 ml *dung dịch acid acetic 10 % (TT)*, 100 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)*, 100 ml *acetonitril (TT)* thành vừa đủ 2000 ml bằng *nước*.

Pha động B: Pha loãng hỗn hợp gồm 1 ml *dung dịch acid acetic 10 % (TT)*, 100 ml *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT)*, 800 ml *acetonitril (TT)* thành vừa đủ 2000 ml bằng *nước*.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 0,3 g ampicilin, cho vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 80 ml pha động A, lắc siêu âm 15 min, rồi thêm pha động A vừa đủ thể tích, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.

https://trungtamthuoc.com/

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): Dung dịch chứa 0,025 % ampicilin chuẩn và 0,002 % cefradin chuẩn, pha trong 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.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Tốc độ dòng: 1,0 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 - 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 +46)	0 → 85	100 → 15
(t_R +46) - (t_R +60)	85	15

t_R = thời gian lưu của ampicilin xác định được ở sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1).

Cân bằng cột với pha động là hỗn hợp pha động A - pha động B (85 : 15). 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). Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi ở trên với dung dịch đối chiếu (1), dung dịch thử 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 ampicilin và pic cefradin ít nhất là 3,0; có thể điều chỉnh tỷ lệ thành phần pha động để đạt yêu cầu trên.
Giới hạn:
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2,0 %).

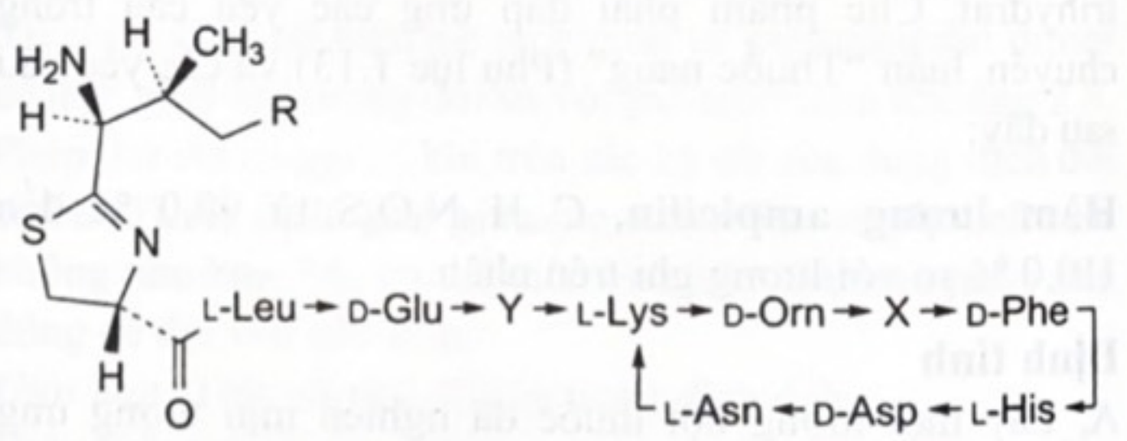
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động A, pha động B và điều kiện sắc ký thực hiện như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.
Pha động: Pha động A - pha động B (85 : 15).
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,006 % ampicilin chuẩn trong pha động A.
Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,025 % 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 khoảng 60 mg ampicilin, cho vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 80 ml pha động A, lắc siêu âm 15 min để hòa tan rồi thêm pha động A vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc 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) (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: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic ampicilin và pic cefradin ít nhất là 3,0; có thể điều chỉnh tỷ lệ thành phần pha động để đạt yêu cầu trên.
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng ampicilin, $C_{16}H_{19}N_3O_4S$, trong nang dựa vào diện tích pic ampicilin thu được 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.

BACITRACIN



Tên	Công Thức	X	Y	R
Bacitracin A	$C_{66}H_{103}N_{17}O_{16}S$	L-Ile	L-Ile	CH_3
Bacitracin B_1	$C_{65}H_{101}N_{17}O_{16}S$	L-Ile	L-Ile	H
Bacitracin B_2	$C_{65}H_{101}N_{17}O_{16}S$	L-Val	L-Ile	CH_3
Bacitracin B_3	$C_{65}H_{101}N_{17}O_{16}S$	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 %.

https://trungtamthuoc.com/

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 G.*

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - butanol (14 : 29 : 57).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,03 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 0,03 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 trên. Triển khai sắc ký đồ cho đến khi dung môi đi được hơn 1/2 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 có màu vàng ở nhiệt độ cao với lượng không đáng kể. 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 10 M (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 để tính toán. Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động: *Acetonitril - dung dịch B - nước dùng cho sắc ký - methanol (TT$_1$)* (43 : 100 : 300 : 557).

Dung dịch A: Dung dịch 40 g/l *natri edetat (TT)* được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT).*

Dung dịch B: Hòa tan 54,4 g *kali dihydrophosphat (TT)* bằng *nước dùng cho sắc ký* trong bình định mức 2000 ml, thêm *nước* đến vạch. Điều chỉnh đến pH 6,0 bằng dung dịch *dikali hydrophosphat (TT)* 3,48 % và lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg bacitracin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống trong dung dịch A 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 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): Để tạo các tạp chất E, F, G và H, làm nóng 4 ml dung dịch đối chiếu (1) trong cách thủy 30 min, để nguội về nhiệt độ phòng.

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* (3,5 µm).

Nhiệt độ cột: (28 ± 2) °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

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 với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất M và bacitracin A, B_1, B_2 và B_3 (xem Hình 1).

Thời gian lưu tương đối so với bacitracin A (thời gian lưu khoảng 20 min): Tạp chất A khoảng 0,44; tạp chất B khoảng 0,52; tạp chất C khoảng 0,55; bacitracin B_1 khoảng 0,65; bacitracin B_2 khoảng 0,67; bacitracin B_3 khoảng 0,81; tạp chất M khoảng 0,87; tạp chất N khoảng 0,90; tạp chất L khoảng 0,93; tạp chất O khoảng 1,2; tạp chất P và Q khoảng 1,3; tạp chất F khoảng 1,6; tạp chất G khoảng 1,8; tạp chất H khoảng 2,1; tạp chất E khoảng 2,8. 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: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,2 - trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic bacitracin B_2 so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic bacitracin B_2 và pic bacitracin B_1; tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,1 - 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 bacitracin B_3. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 50 đối với pic bacitracin A.

Giới hạn:

Bacitracin A: Ít nhất là 45,0 %.

Tổng bacitracin A, B_1, B_2 và B_3: Ít nhất là 77,0 %.

Ghi chú:

https://trungtamthuoc.com/

Bacitracin A: 4,10-anhydro[*N*-[[(4*R*)-2-[(1*S*,2*S*)-1-amino-2-methylbutyl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-L-leucyl-D-α-glutamyl-L-isoleucyl-L-lysyl-D-ornithyl-L-isoleucyl-D-phenylalanyl-L-histidyl-D-α-aspartyl-L-asparagin].
Bacitracin B_1: 4,10-anhydro[*N*-[[(4*R*)-2-[(1*S*)-1-amino-2-methylpropyl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-L-leucyl-D-α-glutamyl-L-isoleucyl-L-lysyl-D-ornithyl-L-isoleucyl-D-phenylalanyl-L-histidyl-D-α-aspartyl-L-asparagin].
Bacitracin B_2: 4,10-anhydro[*N*-[[(4*R*)-2-[(1*S*,2*S*)-1-amino-2-methylbutyl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-L-leucyl-D-α-glutamyl-L-isoleucyl-L-lysyl-D-ornithyl-L-valyl-D-phenylalanyl-L-histidyl-D-α-aspartyl-L-asparagin].
Bacitracin B_3: 4,10-anhydro[*N*-[[(4*R*)-2-[(1*S*,2*S*)-1-amino-2-methylbutyl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-L-leucyl-D-α-glutamyl-L-valyl-L-lysyl-D-ornithyl-L-isoleucyl-D-phenylalanyl-L-histidyl-D-α-aspartyl-L-asparagin].

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Thành phần cấu trúc. Dùng phương pháp chuẩn hóa để tính toán.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).
Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A, B, C, L, M, N, O, P và Q (xem Hình 1); sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất E, F, G và H (xem Hình 2).
Giới hạn:
Tổng tạp chất L và N: Không được quá 8,0 %.
Tạp chất E: Không được quá 4,0 %.
Tạp chất A: Không được quá 3,5 %.
Tạp chất B và M: Với mỗi tạp chất, không được quá 3,0 %.
Tạp chất C: Không được quá 2,5 %.
Tổng tạp chất O, P và Q: Không được quá 2,5 %.
Tổng tạp chất F và G: Không được quá 2,0 %.
Tạp chất H: Không được quá 1,0 %.
Tạp chất khác: Không được quá 2,0 %.
Tổng các tạp chất: Không được quá 23,0 %.
Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,25 %.
Ghi chú:
Tạp chất A: 4,10-anhydro[*N*-[[(4*R*)-2-[(1*S*)-1-amino-2-methylpropyl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-L-leucyl-D-α-glutamyl-L-isoleucyl-L-lysyl-D-ornithyl-L-valyl-D-phenylalanyl-L-histidyl-D-α-aspartyl-L-asparagin] (bacitracin D1, bacitracin C2).
Tạp chất B: 4,10-anhydro[*N*-[[(4*R*)-2-[(1*S*)-1-amino-2-methylpropyl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-L-leucyl-D-α-glutamyl-L-valyl-L-lysyl-D-ornithyl-L-isoleucyl-D-phenylalanyl-L-histidyl-D-α-aspartyl-L-asparagin] (bacitracin D2, bacitracin C3).
Tạp chất C: 4,10-anhydro[*N*-[[(4*R*)-2-[(1*S*,2*S*)-1-amino-2-methylbutyl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-L-leucyl-D-α-glutamyl-L-valyl-L-lysyl-D-ornithyl-L-valyl-D-phenylalanyl-L-histidyl-D-α-aspartyl-L-asparagin] (bacitracin D3, bacitracin C1a).
Tạp chất D: 4,10-anhydro[*N*-[[(4*R*)-2-[(1*S*)-1-amino-2-methylpropyl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-L-leucyl-D-α-glutamyl-L-valyl-L-lysyl-D-ornithyl-L-valyl-D-phenylalanyl-L-histidyl-D-α-aspartyl-L-asparagin] (bacitracin E).
Tạp chất E: 4,10-anhydro[*N*-[[2-[(2*S*)-2-methyl-1-oxobutyl]-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-L-leucyl-D-α-glutamyl-L-isoleucyl-L-lysyl-D-ornithyl-L-isoleucyl-D-phenylalanyl-L-histidyl-D-α-aspartyl-L-asparagin] (bacitracin F).
Tạp chất F: 4,10-anhydro[*N*-[[2-(2-methyl-1-oxopropyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-L-leucyl-D-α-glutamyl-L-isoleucyl-L-lysyl-D-ornithyl-L-isoleucyl-D-phenylalanyl-L-histidyl-D-α-aspartyl-L-asparagin] (bacitracin H1).
Tạp chất G: 4,10-anhydro[*N*-[[2-[(2*S*)-2-methyl-1-oxobutyl]-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-L-leucyl-D-α-glutamyl-L-isoleucyl-L-lysyl-D-ornithyl-L-valyl-D-phenylalanyl-L-histidyl-D-α-aspartyl-L-asparagin] (bacitracin H2).
Tạp chất H: 4,10-anhydro[*N*-[[2-[(2*S*)-2-methyl-1-oxobutyl]-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-L-leucyl-D-α-glutamyl-L-valyl-L-lysyl-D-ornithyl-L-isoleucyl-D-phenylalanyl-L-histidyl-D-α-aspartyl-L-asparagin] (bacitracin H3).
Tạp chất I: 4,10-anhydro[*N*-[[2-(2-methyl-1-oxopropyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-L-leucyl-D-α-glutamyl-L-isoleucyl-L-lysyl-D-ornithyl-L-valyl-D-phenylalanyl-L-histidyl-D-α-aspartyl-L-asparagin] (bacitracin I1).
Tạp chất J: 4,10-anhydro[*N*-[[2-(2-methyl-1-oxopropyl)-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-L-leucyl-D-α-glutamyl-L-valyl-L-lysyl-D-ornithyl-L-isoleucyl-D-phenylalanyl-L-histidyl-D-α-aspartyl-L-asparagin] (bacitracin I2).
Tạp chất K: 4,10-anhydro[*N*-[[2-[(2*S*)-2-methyl-1-oxobutyl]-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-L-leucyl-D-α-glutamyl-L-valyl-L-lysyl-D-ornithyl-L-valyl-D-phenylalanyl-L-histidyl-D-α-aspartyl-L-asparagin] (bacitracin I3).
Tạp chất L: 4,10-anhydro[*N*-[[(4*R*)-2-[(1*R*,2*S*)-1-amino-2-methylbutyl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-L-leucyl-D-α-glutamyl-L-isoleucyl-L-lysyl-D-ornithyl-L-isoleucyl-D-phenylalanyl-L-histidyl-D-α-aspartyl-L-asparagin] (bacitracin X).
Tạp chất M: 4,10-anhydro[*N*-[[2-[(1*S*,2*S*)-1-amino-2-methyl-butyl]-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-L-leucyl-D-α-glutamyl-L-isoleucyl-L-lysyl-D-ornithyl-L-isoleucyl-D-phenylalanyl-L-histidyl-D-α-aspartyl-L-asparagin] (bacitracin Y).
Tạp chất N: 4,10-anhydro[*N*-[[(4*S*)-2-[(1*S*,2*S*)-1-amino-2-methylbutyl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-L-leucyl-D-α-glutamyl-L-isoleucyl-L-lysyl-D-ornithyl-L-isoleucyl-D-phenylalanyl-L-histidyl-D-α-aspartyl-L-asparagin] (bacitracin Z).
Tạp chất O: 4,10-anhydro[*N*-[[(4*R*)-2-[(1*S*,2*S*)-1-amino-2-methylbutyl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-L-leucyl-D-α-glutamyl-5-methylen-L-isoleucyl-L-lysyl-D-ornithyl-L-isoleucyl-D-phenylalanyl-L-histidyl-D-α-aspartyl-L-asparagin] (bacitracin J1).
Tạp chất P: 4,10-anhydro[*N*-[[(4*R*)-2-[(1*S*,2*S*)-1-amino-2-methylbutyl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-L-leucyl-D-α-glutamyl-L-isoleucyl-L-lysyl-D-ornithyl-5-methylen-L-isoleucyl-D-phenylalanyl-L-histidyl-D-α-aspartyl-L-asparagin] (bacitracin J2).
Tạp chất Q: 4,10-anhydro[N-[[(4R)-2-[(1S,2S)-1-amino-2-methylpent-4-en-1-yl]-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-yl]carbonyl]-L-leucyl-D-α-glutamyl-L-isoleucyl-L-lysyl-D-ornithyl-L-

https://trungtamthuoc.com/

isoleucyl-D-phenylalanyl-L-histidyl-D-α-aspartyl-L-asparagin] (bacitracin J3).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 60 °C, phospho 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.

Định lượng

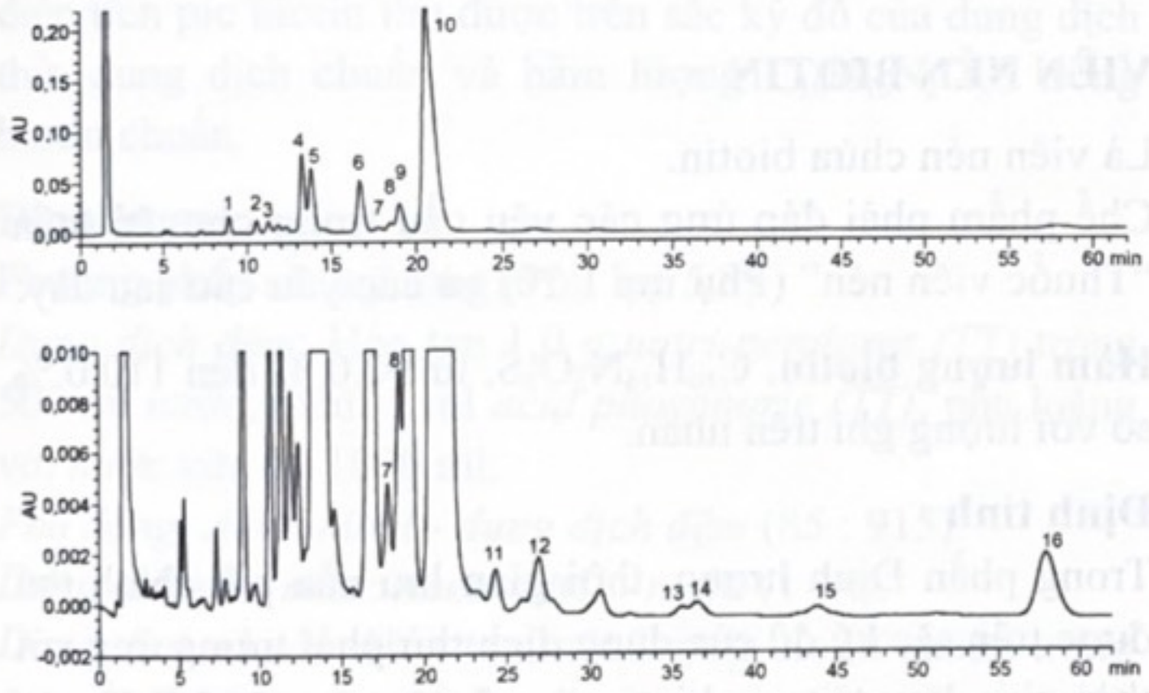
Tiến hành định lượng kháng sinh bằng phương pháp vi sinh vật (Phụ lục 13.9). Dùng bacitracin kẽm chuẩn làm chất đối chiếu.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, để ở 2 °C đến 8 °C. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong đồ đựng kín, vô khuẩn.

Loại thuốc

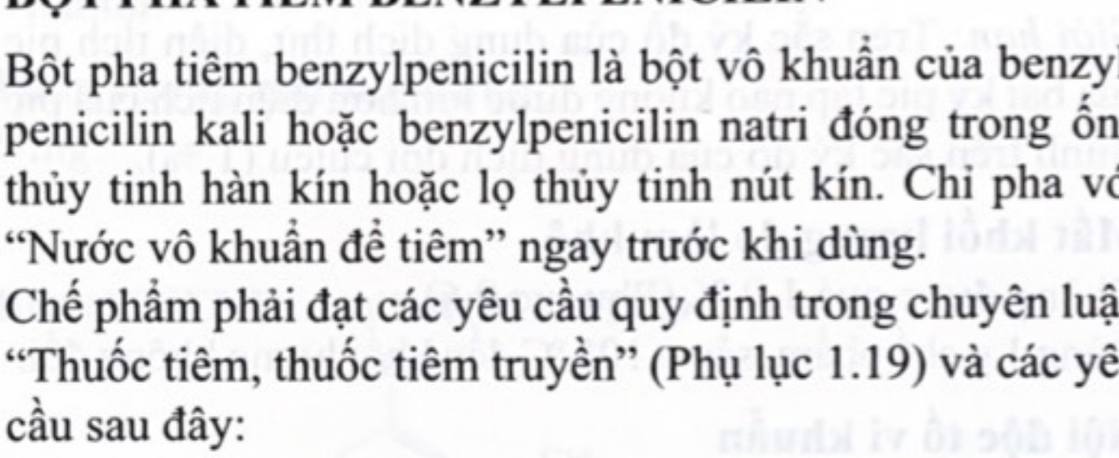
Kháng sinh.



Hình 1 - Sắc ký đồ của dung dịch thử trong mục Thành phần cấu trúc

Ghi chú:

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. Tạp chất M
8. Tạp chất N
9. Tạp chất L
10. Bacitracin A
11. Tạp chất O
12. Tạp chất P và Q
13. Tạp chất F
14. Tạp chất G
15. Tạp chất H
16. Tạp chất E



Hình 2 - Sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) trong mục Tạp chất liên quan

Ghi chú:

1. Tạp chất F
2. Tạp chất G
3. Tạp chất H
4. Tạp chất E

BỘT PHA TIÊM BENZYLPENICILIN

Bột pha tiêm benzylpenicilin là bột vô khuẩn của benzylpenicilin kali hoặc benzylpenicilin natri đóng trong ống thủy tinh hàn kín hoặc 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 benzylpenicilin, $C_{16}H_{18}N_2O_4S$, phải từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

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 phải đáp ứng phép thử Định tính các penicillin (Phụ lục 8.2).

C. Chế phẩm có phản ứng đặc trưng của ion kali hoặc natri (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm

Dung dịch chế phẩm tương ứng với 10 % benzylpenicilin 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).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi dùng.

Pha động A, pha động B, điều kiện sắc ký: Như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,0040 % benzylpenicilin natri chuẩn trong *nước*.

https://trungtamthuoc.com/

Dung dịch thử: Hòa tan chính xác một lượng chế phẩm tương ứng khoảng 80 mg benzylpenicilin trong 20,0 ml *nước*, lọc.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký đẳng dòng dung dịch đối chiếu với tỷ lệ *pha động A - pha động B* (70 : 30). Tiến hành sắc ký đẳng dòng dung dịch thử với tỷ lệ *pha động A - pha động B* (70 : 30), ngay sau khi pic benzylpenicilin được rửa giải bắt đầu chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 20	70 → 0	30 → 100
20 - 35	0	100
35 - 50	70	30

Tiến hành sắc ký mẫu trắng là *nước* như đối với dung dịch thử.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic của bất kỳ pic tạp nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1 %).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
Dùng 1 g chế phẩm, sấy ở 105 °C đến khối lượng không đổi.

Nội độc tố vi khuẩn
Hòa tan một lượng chế phẩm trong *nước BET* để thu được dung dịch có nồng độ benzylpenicilin 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 1,6 EU/ml (Phụ lục 13.2).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Hỗn hợp 10 thể tích dung dịch *kali dihydrophosphat (TT)* 6,8 % đã được điều chỉnh tới pH 3,5 với dung dịch *acid phosphoric (TT)* 50 %, 30 thể tích *methanol (TT)* và 60 thể tích *nước*.
Pha động B: Hỗn hợp 10 thể tích dung dịch *kali dihydrophosphat (TT)* 6,8 % đã được điều chỉnh tới pH 3,5 với dung dịch *acid phosphoric (TT)* 50 %, 50 thể tích *methanol (TT)* và 40 thể tích *nước*.
Pha động: Pha động A - pha động B (70 : 30).
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,10 % benzylpenicilin natri chuẩn (hoặc benzylpenicilin kali chuẩn) trong *nước*.
Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,020 % benzylpenicilin natri chuẩn (hoặc benzylpenicilin kali chuẩn) và 0,020 % acid phenylacetic chuẩn 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) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Hypersil 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.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, độ phân giải giữa 2 pic chính thu được ít nhất là 6,0. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ của pha động A và pha động B để đạt yêu cầu trên.
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch thử và dung dịch chuẩn.
Tính hàm lượng benzylpenicilin kali hoặc benzylpenicilin natri trong chế phẩm dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{17}N_2KO_4S$ trong benzylpenicilin kali chuẩn hoặc $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ trong benzylpenicilin natri chuẩn.

Bảo quản
Nơi mát, nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm penicilin.

Hàm lượng thường dùng
125 mg tương ứng 250 000 đơn vị; 300 mg tương ứng 500 000 đơn vị; 600 mg tương ứng 1 000 000 đơn vị.

VIÊN NÉN BIOTIN

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
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 biotin thu được 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 pH 7,4 [dung dịch *dinatri hydrophosphat (TT)* 0,02 N được điều chỉnh đến pH 7,4 ± 0,05 bằng *acid phosphoric (TT)*].
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 60 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.
Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng biotin chuẩn trong

https://trungtamthuoc.com/

môi trường hòa tan để được dung dịch chuẩn có nồng độ biotin tương đương nồng độ của dung dịch thử.
Tính hàm lượng biotin, $C_{10}H_{16}N_2O_3S$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic biotin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{16}N_2O_3S$ trong biotin chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng biotin, $C_{10}H_{16}N_2O_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Điều kiện sắc ký, pha động, dung môi pha mẫu và dung dịch chuẩn: Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.
Cách tiến hành:
Dung dịch thử: Lấy một viên, thêm chính xác một lượng thể tích dung môi pha mẫu để thu được dung dịch thử có nồng độ 0,05 mg/ml. Để viên rã hoàn toàn, lắc trong bể cách thủy ở 65 °C trong 20 min, sau đó tiếp tục lắc siêu âm 5 min và lắc cơ học trong 15 min, để nguội đến nhiệt độ phòng, lắc đều. Lọc. Tiếp tục thực hiện như trên với 9 viên nữa.
Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng biotin, $C_{10}H_{16}N_2O_3S$, trong viên dựa vào diện tích pic biotin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{16}N_2O_3S$ trong biotin chuẩn.

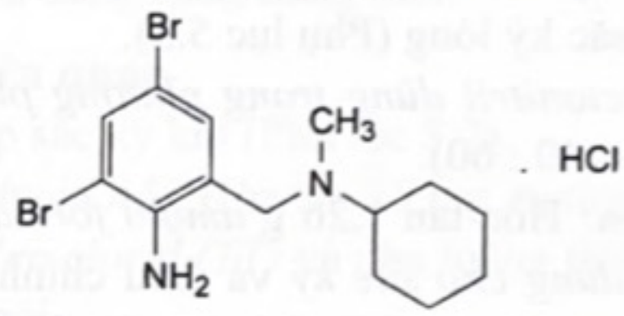
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Hòa tan 1,0 g *natri perclorat (TT)* trong 500 ml *nước*, thêm 1 ml *acid phosphoric (TT)*, pha loãng với *nước* vừa đủ 1000 ml.
Pha động: *Acetonitril - dung dịch đệm* (85 : 915).
Dung môi pha mẫu: *Acetonitril - nước* (1 : 4).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng biotin chuẩn trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ biotin khoảng 0,05 mg/ml (lắc siêu âm để hoà tan nếu cần).
Dung dịch thử: Cân không ít hơn 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 5 mg biotin vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml dung môi pha mẫu, lắc trong bể cách thủy ở 65 °C trong 20 min, sau đó tiếp tục lắc siêu âm 5 min và lắc cơ học trong 15 min, để nguội đến nhiệt độ phòng, thêm dung môi pha mẫu đến vừa đủ, lắc đều. Lọc.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha 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: 50 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic biotin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 % và hệ số đối xứng của pic biotin không được lớn hơn 1,5.
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng biotin, $C_{10}H_{16}N_2O_3S$, trong viên dựa vào diện tích pic biotin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{16}N_2O_3S$ trong biotin chuẩn.

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

Loại thuốc
Vitamin.

Hàm lượng thường dùng
5 mg.

BROMHEXIN HYDROCLORID



$C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$ P.t.l: 412,6

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

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

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, C.
Nhóm II: B, C.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của bromhexin hydroclorid chuẩn. Nếu phổ đo được ở trạng thái rắn mà khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong *methanol (TT)* bốc hơi tới cắn, rồi tiến hành ghi lại phổ của cắn mới.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)
Bản mỏng: *Silica gel* F_{254}.
Dung môi khai triển: Amoniac - 2-propanol - aceton (1 : 29 : 70).
Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

https://trungtamthuoc.com/

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

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

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

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

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

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

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

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

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

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

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

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

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

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

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 0,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 3,0 µl.

Cách tiến hành:

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

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

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

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

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất C và tạp chất D ít nhất là 2,0.

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

Giới hạn:

Tạp chất C: Không được quá 0,15 %.

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

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

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

Ghi chú:

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

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

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

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

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

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

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

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

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

Bảo quản

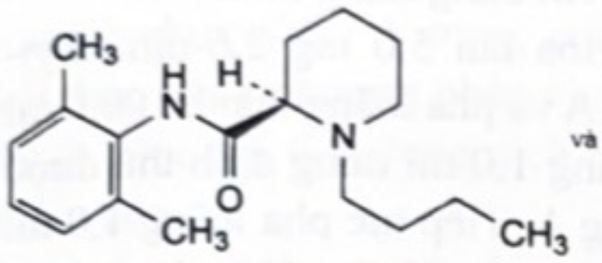
Tránh ánh sáng.

https://trungtamthuoc.com/

Loại thuốc
Long đờm.

Chế phẩm
Viên nén.

BUPIVACAIN HYDROCLORID



và đồng phân đối quang . HCl . H_2O

$C_{18}H_{28}N_2O.HCl.H_2O$ 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 %.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: A, D, E.
Nhóm II: B, C, D, E.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của bupivacain hydroclorid chuẩn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G*.
Dung môi khai triển: *Amoniac - methanol* (0,1 : 100).
Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg bupivacain hydroclorid chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 10 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí, sau đó phun lên bản mỏng *thuốc thử kali iodobismuthat loãng (TT)*. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.
C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *nước*, thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và chiết 2 lần, mỗi lần với 15 ml *1,1-dimethylethyl methyl ether (TT)*. Để tách lớp, gạn lấy lớp trên và gộp các lớp trên lại, làm khan bằng *natri sulfat khan (TT)*, lọc. Bốc hơi dịch lọc đến 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).
E. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử Góc quay cực.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

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

Góc quay cực
-0,10° to +0,10° (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml bằng cùng dung môi.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 25 mg *methyl behenat (TT)* trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 500 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 2,5 ml *nước*, thêm 2,5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và chiết 2 lần, mỗi lần với 5 ml dung dịch chuẩn nội. Lọc lớp dưới.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg chế phẩm, 10 mg tạp chất B chuẩn và 10 mg tạp chất E chuẩn trong 2,5 ml *nước*. Thêm 2,5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và chiết 2 lần, mỗi lần với 5 ml dung dịch chuẩn nội. Lọc lớp dưới và pha loãng thành 20 ml bằng dung dịch chuẩn nội.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với dung dịch chuẩn nội.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml với dung dịch chuẩn nội.
Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml với dung dịch chuẩn nội.
Điều kiện sắc ký:
Cột silica nung chảy (30 m × 0,32 mm) được phủ pha tĩnh *poly(dimethyl)(diphenyl)siloxan* (lớp phim dày 0,25 µm).
Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí (TT)*, lưu lượng dòng 2,5 ml/min.
Tỷ lệ chia dòng: 1 : 12.
Detector ion hoá ngọn lửa.
Nhiệt độ:

https://trungtamthuoc.com/

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

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

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

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

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

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

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

Giới hạn:

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

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

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

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

Ghi chú:

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

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

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

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

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

2,6-dimethylanilin (Tạp chất F)

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

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

Pha động B: Acetonitril (TT).

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

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

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi sau:

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

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

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

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

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

Giới hạn:

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

Mất khối lượng do làm khô

Từ 4,5 % đến 6,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

https://trungtamthuoc.com/

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

Định lượng
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 20 ml *nước* và 25 ml *ethanol 96 % (TT)*. Thêm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N trong ethanol (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc 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.

VIÊN NÉN CARBAMAZEPIN

Là viên nén chứa carbamazepin.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

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

Định tính
A. Đun nóng một lượng bột viên tương đương với 0,1 g carbamazepin với 2 ml *acid nitric (TT)* trong cách thủy, hỗn hợp sẽ xuất hiện màu đỏ cam.
B. Cân một lượng bột thuốc và hòa tan bằng *ethanol (TT)* để tạo thành dung dịch có chứa khoảng 10 µg carbamazepin trong 1 ml, lọc. Phổ hấp thụ ánh sáng của dịch lọc thu được phải có hai cực đại hấp thụ ở bước sóng 238 nm và 285 nm. Độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng 285 nm phải nằm trong khoảng từ 0,47 đến 0,51 (Phụ lục 4.1).
C. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic carbamazepin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 24 ml *dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT)* pha loãng thành 1000 ml với *nước*.
Tốc độ quay: 75 r/min (đối với hàm lượng 100 mg) hoặc 150 r/min (đối với hàm lượng 200 mg).
Thời gian: 60 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc, loại bỏ 10 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ carbamazepin khoảng 6 - 15 µg /ml. Đo độ hấp thụ của các dung dịch thử thu được ở bước sóng cực đại 285 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng.
Tính hàm lượng carbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, đã hòa tan trong mỗi viên theo A (1 %, 1 cm), lấy 518 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 285 nm.
Yêu cầu: Không ít hơn 65 % (Q) lượng carbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, điều kiện sắc ký và kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký như mô tả ở phần Định lượng.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với 50 mg carbamazepin vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml *methanol (TT)*, lắc để hòa tan và thêm *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng hỗn hợp *methanol - nước* (1 : 1), lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp *methanol - nước* (1 : 1), lắc đều.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của carbamazepin (thời gian lưu của khoảng 10 min).
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)
Pha động: Methanol - tetrahydrofuran - nước (120 : 30 : 850). Thêm 0,2 ml *acid formic (TT)* và 0,5 ml *triethylamin (TT)* vào 1000 ml hỗn hợp trên.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *nitril silica gel dùng cho sắc ký*.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg carbamazepin chuẩn vào bình định mức 50,0 ml, thêm 25 ml *methanol*

https://trungtamthuoc.com/

(TT), lắc để hòa tan và thêm *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng hỗn hợp *methanol - nước* (1 : 1), lắc đều.

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 50 mg carbamazepin vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml *methanol (TT)*, lắc để hòa tan và thêm *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thu được thành 25,0 ml bằng hỗn hợp *methanol - nước* (1 : 1), lắc đều.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột tính trên pic carbamazepin không được nhỏ hơn 5000. Độ phân giải giữa pic carbamazepin và pic tạp chất liền kề ít nhất là 1,5.

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

Tính hàm lượng carbamazepin, $C_{15}H_{12}N_2O$, trong viên dựa vào diện tích pic carbamazepin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{15}H_{12}N_2O$ trong carbamazepin chuẩn.

Bảo quản

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

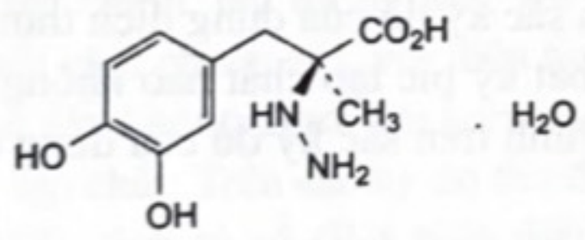
Loại thuốc

Chống động kinh.

Hàm lượng thường dùng

100 mg; 200 mg.

CARBIDOPA



$C_{10}H_{14}N_2O_4.H_2O$ 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. Khó tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong dicloromethan, 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. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung dịch *acid hydrocloric (TT)* 0,85 % 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 (TT)* 0,85 % trong *methanol (TT)*. Phổ tử ngoại (Phụ lục 4.1) 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 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 (TT)* 1,3 %. 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 chuyển 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 -26,5° đến -22,5°, 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.

Hydrazin

Không được quá 20 phần triệu.

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

Bản mỏng: Silica gel silan hóa.

Pha động: Nước - methanol (10 : 20).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và pha loãng thành 2,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Cho vào 2 bình nón nút mài mỗi bình 25 g *nhựa trao đổi anion base mạnh (TT)*. Thêm vào mỗi bình 150 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*, để trong 30 min, thỉnh thoảng lắc. Gạn bỏ lớp dịch lỏng. Lặp lại quy trình rửa ở trên một vài lần nữa, mỗi lần với 150 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*.

Lấy hai ống đong dung tích 100 ml, đường kính trong 3,5 cm đến 4,5 cm, ký hiệu ống A và B. Dùng 60 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* chuyển hết nhựa trao đổi ion trong một bình nón vào ống A. Dùng 20 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* khác chuyển nhựa trao đổi ion trong bình nón còn lại vào ống B.

Cắm vào mỗi ống đong trên một ống sục khí với đầu dưới (có đường kính 2 mm đến 3 mm) sao cho chạm tới gần

https://trungtamthuoc.com/

đáy ống đong. Sục nhanh khí *nitrogen dùng cho sắc ký (TT)* vào mỗi ống đong để tạo thành hỗn hợp đồng nhất. Sau 30 min, giữ nguyên dòng khí sục, thêm 1,0 ml dung dịch thử (1) vào ống đong A; sau 1 min, ngừng sục khí ống đong A và lọc hỗn hợp trong ống đong A qua giấy lọc đã được làm ẩm vào ống đong B, sau 1 min, ngừng sục khí ống đong B và rót ngay dung dịch này qua giấy lọc đã được làm ẩm vào một bình nón chứa hỗn hợp vừa mới được chuẩn bị gồm 1 ml dung dịch *salicylaldehyd (TT)* 20 % trong *methanol (TT)* và 20 ml *dung dịch đệm phosphat pH 5,5 (TT)*. Lắc kỹ trong 1 min và đun trong cách thủy ở 60 °C trong 15 min. Dung dịch trở lên trong. Để nguội, thêm 2 ml *toluen (TT)* và lắc kỹ trong 2 min. Chuyển hỗn hợp vào ống li tâm và li tâm. Tách lớp toluen vào một bình gạn dung tích 100 ml, lắc với dung dịch *natri metabisulfit (TT)* 20 % hai lần, mỗi lần 20 ml. Lắc tiếp với *nước* hai lần, mỗi lần 50 ml. Gạn lấy lớp toluen.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg *hydrazin sulfat (TT)* trong *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và pha loãng thành 50 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Thực hiện trong cùng thời gian và như mô tả ở mục dung dịch thử (2), sử dụng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thay cho 1,0 ml dung dịch thử (1),

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 1/2 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Bất kỳ vết nào có huỳnh quang màu vàng trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) không được đậm màu hơn vết tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (20 phần triệu).

Tạp chất liên quan

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

Dung dịch đệm pH 2,2: Hòa tan 6,9 g *natri dihydrophosphat monohydrat (TT)* trong 900 ml *nước dùng cho sắc ký (TT)*, điều chỉnh đến pH 2,2 bằng *acid phosphoric (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng cùng dung môi.

Pha động: Ethanol 96 % - dung dịch đệm pH 2,2 (7 : 93).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động, thêm 20 µl *acid hydrocloric (TT)* và pha loãng thành 10,0 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 4 mg carbidopa dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, D, E, I và J) trong pha động, thêm 4 µl *acid hydrocloric (TT)* và pha loãng thành 2,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa hỗn hợp tạp chất chuẩn của carbidopa (chứa tạp chất F và H) trong dung dịch đối chiếu (2) (nồng độ khoảng 0,008 mg/ml).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *end-capped ethylen-bridged octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (hybrid material)* (3,5 µm).

Nhiệt độ cột: 25 °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:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của carbidopa.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A, D + E, F, H, I và J.

Thời gian lưu tương đối so với carbidopa (thời gian lưu khoảng 3 min): Tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất D và E khoảng 1,9; tạp chất H khoảng 2,5; tạp chất I khoảng 3,7; tạp chất J khoảng 4,0; tạp chất F khoảng 4,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2). Độ phân giải giữa pic của tạp chất A với pic của carbidopa ít nhất là 1,5; giữa pic của tạp chất I với pic của tạp chất J ít nhất là 1,5. Tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 30 đối với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của carbidopa trong dung dịch đối chiếu (1). Nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất D và E là 1,5; tạp chất I là 1,5; tạp chất J là 1,5.

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 0,5 %.

Tạp chất J: Không được quá 0,25 %.

Tổng tạp chất D và E: Không được quá 0,2 %.

Tạp chất F, H, I: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.

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

Tổng các tạp chất: Không được quá 1,0 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methyl-propanoic (L-methyldopa).

Tạp chất B: Methyl (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphenyl) -2-methylpropanoat.

Tạp chất C: Acid (2*S*)-2-hydrazino-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-2-methylpropanoic (3-*O*-methylcarbidopa).

Tạp chất D: Methyl (2*S*)-2-(2-cyclohexylidenhydrazino)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylpropanoat.

Tạp chất E: Methyl (2*S*)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydrazino-2-methylpropanoat.

Tạp chất F: Ethyl (2*S*)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydrazino-2-methylpropanoat.

Tạp chất G: 1-(3,4-dihydroxyphenyl)propan-2-on.

Tạp chất H: Acid (2*S*)-2-hydrazino-3-(3-hydroxy-4-methoxy-

https://trungtamthuoc.com/

phenyl)-2-methylpropanoic.
Tạp chất I: Acid (2*S*)-3-(3-bromo-4,5-dihydroxyphenyl)-2-hydrazino-2-methylpropanoic.
Tạp chất J: Acid (2*S*)-3-(2-bromo-4,5-dihydroxyphenyl)-2-hydrazino-2-methylpropanoic.

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 ức chế dopa decarboxylase.

Chế phẩm
Viên nén (phối hợp với levodopa).

CARMELOSE

Carmelose là carboxymethylether của celulose (là celulose được *O*-carboxymethylat hóa một phần).

Tính chất
Bột màu trắng hay gần như trắng, dễ hút ẩm.
Thực tế không tan trong ethanol. Trương nở trong nước thành dạng hỗn dịch và tạo thành hỗn hợp nhầy trong 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 của carmelose chuẩn.
B. Phân tán 1,0 g chế phẩm trong 100 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*. pH của hỗn dịch thu được phải từ 3,5 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Clorid
Không được quá 0,36 %.
Lắc 0,8 g chế phẩm với 50 ml *nước*, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* lắc để hòa tan và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*. Lấy 20 ml dung dịch thu được, thêm 10 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* và làm nóng hỗn hợp trên cách thủy đến khi tủa bông được hình thành. Để nguội, ly tâm và gạn riêng lớp nước phía trên. Rửa tủa 3 lần, mỗi lần với 10 ml *nước* và ly tâm mỗi lần rửa. Gộp dịch rửa và lớp nước gạn ra ở trên 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* (dung dịch thử).
Dung dịch đối chiếu: Lấy 0,40 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*, thêm 6 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* và pha loãng thành 50 ml bằng nước.
Thêm 1 ml *dung dịch bạc nitrat 1,7 % (TT)* vào dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Để tránh ánh sáng trong 5 min. Dung dịch thử không được đục hơn dung dịch đối chiếu.

Sulfat
Không được quá 0,72 %.
Lắc 0,40 g chế phẩm với 25 ml *nước*, thêm 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* lắc để hòa tan và thêm 20 ml *nước*. Thêm 2,5 ml *acid hydrocloric (TT)* vào dung dịch thu được và đun nóng trong cách thủy đến khi tủa bông được hình thành. Để nguội, ly tâm và gạn riêng lớp nước phía trên. Rửa tủa 3 lần, mỗi lần với 10 ml *nước* và ly tâm mỗi lần rửa. Gộp dịch rửa và lớp nước gạn ra ở trên và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*. Lọc và bỏ 5 ml dịch lọc đầu. Thêm 1 ml *dung dịch acid hydrcloric loãng (TT)* vào 25 ml dịch lọc và pha loãng thành 50 ml bằng *nước* (dung dịch thử).
Dung dịch đối chiếu: Lấy 1,5 ml *dung dịch acid sulfuric 0,01 N (CĐ)*, thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và pha loãng thành 50 ml bằng nước.
Thêm 2 ml *dung dịch bari clorid 12 % (TT)* vào dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trộn đều và để yên 10 min. Dung dịch thử không được đục hơn dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 8,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 4 h).

Tro sulfat
Không được quá 1,5 %, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Tá dược, thuốc nhuận tràng.

https://trungtamthuoc.com/

NANG CEFACLOR

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 từ 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: 900 ml *nước*.
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 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.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Dung dịch *natri dihydrophosphat (TT)* 0,78 % đã được điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha động B: Acetonitril - pha động A (45 : 55).
Dung môi pha mẫu: Dung dịch chứa 0,27 % *natri dihydrophosphat (TT)* được điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*, nếu cần.
Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng:
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 0,5 g cefaclor khan vào bình định mức 250 ml, thêm 200 ml dung môi pha mẫu, lắc để hòa tan, thêm dung môi pha mẫu tới vừa đủ và lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,002 % cefaclor chuẩn trong dung môi pha mẫu.
Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,0025 % cefaclor chuẩn và 0,005 % delta-3-cefaclor chuẩn trong dung môi pha mẫu.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Cột Spherisorb ODS-2 là phù hợp).
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 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)	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

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch phân giải, dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic cefaclor và pic delta-3-cefaclor ít nhất là 2,0. Nếu cần có thể điều chỉnh thành phần acetonitril trong pha động.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn một nửa diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).
Tổng diện tích pic của các pic phụ không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2 %).
Bỏ qua bất kỳ pic nào có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).

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 đến pH 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

Sưu tầm và chia sẻ bởi
Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

https://trungtamthuoc.com/

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 sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic cefaclor và pic delta-3-cefaclor ít nhất là 2,5; hệ số đối xứng của pic cefaclor không lớn hơn 1,5.

Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefaclor 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 cefaclor, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$, trong nang dựa vào diện tích pic cefaclor thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ trong cefaclor chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng 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.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEFADROXIL

Là thuốc bột hoặc cốm 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) hoặc "Thuốc cốm" (Phụ lục 1.8) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, 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. Trước khi chạy sắc ký đặt bản mỏng trong bình có chứa hỗn hợp dung môi *n-hexan - n-tetradecan* (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều triển khai sắc ký, 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 6,7 % trong aceton* (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 chứa 0,2 % cefadroxil chuẩn 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 áng sáng thường. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải có cùng màu sắc, kích thước và giá trị R_f.

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 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,0 g bột thuốc.

pH

Từ 4,5 - 6,0.

Xác định trên hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 5,44 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 2000 ml *nước* và điều chỉnh pH 5,0 bằng dung dịch *kali hydroxyd (TT)* 1 % (nếu cần).

Pha động B: Thêm 400 ml *acetonitril (TT)* vào 600 ml pha động A và điều chỉnh pH 5,0 bằng dung dịch *acid phosphoric (TT)* 2 % (nếu cần).

Dung dịch thử: Chuyển một lượng chế phẩm tương ứng khoảng 50 mg cefadroxil, vào bình định mức 50 ml, thêm 35 ml pha động A, khuấy từ trong 10 min, thêm pha động A vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch cefadroxil chuẩn trong pha động A có nồng độ 0,01 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch D-α-(4-hydroxyphenyl) glycin (tạp chất A) chuẩn trong pha động A có nồng độ 0,01 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch acid 7-aminodesacetoxycephalosporanic (tạp chất B) chuẩn trong pha động A có nồng độ 0,01 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

https://trungtamthuoc.com/

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm) (Lichrosorb RP-18 là phù 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:
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	100	0
5	100	0
40	68	32
65	68	32
66	100	0
75	100	0

Với các điều kiện tiến hành như trên, pic cefadroxil có thời gian lưu khoảng 14 - 20 min (có thể điều chỉnh tỷ lệ pha động A và pha động B nếu cần để thu được thời gian lưu như trên).
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1), số đĩa lý thuyết của pic cefadroxil không nhỏ hơn 2000 cho một mét chiều dài cột; hệ số đối xứng của pic cefadroxil không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch đối chiếu và dung dịch thử.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử:
Diện tích của bất kỳ pic tương ứng với pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %).
Diện tích của bất kỳ pic tương ứng với pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1 %).
Diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1 %).
Bỏ qua các 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 %).

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 × 4,0 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, thừa 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 lớn hơn 2,2; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil 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 cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic cefadroxil thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ trong cefadroxil chuẩn.

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

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
125 mg; 250 mg.

NANG CEFADROXIL

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. Trước khi chạy sắc ký đặt bản mỏng trong bình có chứa hỗn hợp dung môi *n-hexan - n-tetradecan* (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều triển khai sắc ký, 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 6,7 % trong aceton* (60 : 40 : 1,5).

https://trungtamthuoc.com/

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 chứa 0,2 % cefadroxil chuẩn 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 áng sáng thường. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải có cùng màu sắc, kích thước và giá trị R_f.
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.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Thêm 200 ml *dung dịch kali hydroxyd 1 M*, 40 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,4 M* và 135 ml *methanol (TT)* vào 1600 ml *nước*. Thêm *nước* vừa đủ 2000 ml và điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *acid phosphoric (TT)* nếu cần.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng khoảng 0,5 g cefadroxil, vào bình định mức 50 ml, thêm 35 ml pha động, khuấy từ trong 10 min, thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch cefadroxil chuẩn trong pha động có nồng độ 0,1 mg/ml, lọc.
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch D-α-(4-hydroxyphenyl) glycin (tạp chất A) chuẩn trong pha động có nồng độ 0,1 mg/ml, lọc.
Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch acid 7-aminodesacetoxycephalosporanic (tạp chất B) chuẩn trong pha động có nồng độ 0,1 mg/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 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 dung dịch đối chiếu (1), số đĩa lý thuyết của pic cefadroxil không nhỏ hơn 1500 cho một mét chiều dài cột; hệ số đối xứng của pic cefadroxil không lớn hơn 1,6; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt các dung dịch đối chiếu và dung dịch thử, riêng dung dịch thử tiến hành trong khoảng thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của pic chính.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %).
Diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1 %).
Diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1 %).
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 (1) (0,1 %).

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. 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 đến 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.

https://trungtamthuoc.com/

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 dung dịch chuẩn, thừa số dung lượng k′ từ 2,0 đến 3,5; số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1800; hệ số đối xứng của pic cefadroxil không lớn hơn 2,2; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil 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 cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, trong nang dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ trong cefadroxil chuẩn.

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

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
500 mg.

VIÊN NÉN CEFADROXIL

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. Trước khi chạy sắc ký đặt bản mỏng trong bình có chứa hỗn hợp dung môi *n-hexan - n-tetradecan* (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều triển khai sắc ký, 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 6,7 % trong aceton* (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 chứa 0,2 % cefadroxil chuẩn 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 khô ngoài không khí. Phun *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 áng sáng thường. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải có cùng kích thước, màu sắc và giá trị R_f.
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.
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 *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.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Thêm 200 ml *dung dịch kali hydroxyd 1 M*, 40 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,4 M* và 135 ml *methanol (TT)* vào 1600 ml *nước*. Thêm *nước* vừa đủ 2000 ml và điều chỉnh pH đến 7,0 bằng *acid phosphoric (TT)* 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 khoảng 0,5 g cefadroxil, vào bình định mức 50 ml, thêm 35 ml pha động, khuấy từ trong 10 min, thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch cefadroxil chuẩn trong pha động có nồng độ 0,1 mg/ml, lọc.
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch D-α-(4-hydroxyphenyl) glycin (tạp chất A) chuẩn trong pha động có nồng độ 0,1 mg/ml, lọc.
Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch acid 7-aminodesace-

https://trungtamthuoc.com/

toxycephalosporanic (tạp chất B) chuẩn trong pha động có nồng độ 0,1 mg/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 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 dung dịch đối chiếu (1), số đĩa lý thuyết của pic cefadroxil không nhỏ hơn 1500 cho một mét chiều dài cột; hệ số đối xứng của pic cefadroxil không lớn hơn 1,6; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt các dung dịch đối chiếu và dung dịch thử, riêng dung dịch thử tiến hành trong khoảng thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của pic chính.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %).
Diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1 %).
Diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1 %).
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 (1) (0,1 %).

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 dung dịch chuẩn, thừa 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 lớn hơn 2,2; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil 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 cefadroxil, $C_{16}H_{17}N_3O_5S$, trong viên dựa vào diện tích pic cefadroxil thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ trong cefadroxil chuẩn.

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

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng
500 mg; 1 g.

BỘT PHA TIÊM CEFAZOLIN

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 "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 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 cefazolin 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 tương ứng với 10,0 % cefazolin 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 tương ứng với 10,0 % cefazolin 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).

https://trungtamthuoc.com/

Nước
Không được quá 6,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,3 g bột thuốc.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Dung dịch chứa 1,454 % *dinatri hydrophosphat (TT)* và 0,353 % *kali dihydrophosphat (TT).*
Pha động B: Acetonitril dùng cho sắc ký (TT).
Dung dịch thử: Pha dung dịch chế phẩm có nồng độ cefazolin 0,25 % trong pha động A.
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 cefazolin chuẩn trong 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,2 %,* để yên 15 min đến 30 min. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 20 ml bằng pha động A.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm) (Cột Nucleosil 120-3 C18 là phù hợp).
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)	Ghi chú
0 - 2	98	2	Đẳng dòng
2 - 4	98 → 85	2 → 15	Gradient tuyến tính
4 - 10	85 → 60	15 → 40	Gradient tuyến tính
10 - 11,5	60 → 35	40 → 65	Gradient tuyến tính
11,5 - 12	35	65	Đẳng dòng
12 - 15	35 → 98	65 → 2	Gradient tuyến tính
15 - 21	98	2	Cân bằng lại cột

Tiến hành sắc ký lần lượt các dung dịch đối chiếu và dung dịch thử.
Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic cefazolin và pic tạp cefazolin L (có thời gian lưu tương đối khoảng 1,1 so với cefazolin) ít nhất là 2,0.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của 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 (1) (1 %).
Tổng diện tích pic của các pic phụ không được lớn hơn 3,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (3,5 %).
Bỏ qua bất kỳ pic nào có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Nội độc tố vi khuẩn
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 (Phụ lục 13.2).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - dung dịch chứa 0,277 % dinatri hydrophosphat và 0,186 % acid citric (10 : 90).
Dung dịch thử: Cân nhanh thuốc trong 10 đơn vị chế phẩm, tính khối lượng trung bình (Phụ lục 11.3). 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 trong *nước* có nồng độ tương ứng khoảng 0,1 % cefazolin.
Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,01 % cefazolin natri chuẩn và 0,005 % cefuroxim natri chuẩn trong *nước*.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 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 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 dung dịch phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic cefazolin và pic cefuroxim ít nhất là 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 chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$ trong cefazolin natri chuẩn.

Bảo quản
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.

BỘT PHA TIÊM CEFEPIM

Bột pha tiêm cefepim là hỗn hợp vô khuẩn của cefepim hydroclorid monohydrat và arginin, đóng trong lọ kín.
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:

https://trungtamthuoc.com/

Hàm lượng cefepim, $C_{19}H_{24}N_2O_5S_2$, từ 90,0 % 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*.

Dung môi khai triển: *Propanol - nước - amoniac 18 M* (7 : 5 : 4).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 0,4 g cefepim trong vừa đủ 10 ml *nước*.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,2 g L-arginin chuẩn trong vừa đủ 10 ml *nước*.

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 100 °C đến khi amoniac bay hơi hết. Phun bản mỏng bằng *dung dịch ninhydrin 2 % (TT)*, sấy bản mỏng ở 105 °C trong 15 min và quan sát. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết màu đỏ đậm tương ứng với arginin phải có độ đậm và R_f tương tự vết arginin 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 cefepim trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

Dung dịch chế phẩm chứa 100 mg/ml cefepim trong *nước* phải có pH từ 4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

***N*-methylpyrolidin**

Không được quá 1,0 %.

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

Pha động: Dung dịch acid nitric 0,01 M - acetonitril (100 : 1).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 0,5 g cefepim trong *dung dịch acid nitric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,25 g *N-methylpyrolidin (TT)* thành 100,0 ml bằng nước và trộn đều. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid nitric 0,01 M (TT)*.

Dung dịch phân giải: Pha loãng 0,25 g *pyrolidin (TT)* thành 100,0 ml bằng nước và trộn đều. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid nitric 0,01 M (TT)*. Trộn đều 5,0 ml dung dịch thu được với 5,0 ml dung dịch đối chiếu.

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 điện dẫn.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

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, hệ số đối xứng của pic *N*-methylpyrolidin không lớn hơn 2,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 5,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, tỷ số đỉnh-hõm (H_p/H_v) giữa pic pyrolidin và pic *N*-methylpyrolidin không nhỏ hơn 3.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 1,1 lần thời gian lưu của cefepim (thời gian lưu khoảng 50 min). Tính hàm lượng của *N*-methylpyrolidin trong chế phẩm dựa vào dung dịch đối chiếu.

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: *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 một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 50 mg cefepim trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,14 % cefepim hydroclorid monohydrat chuẩn trong pha động A.

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.

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 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 → 50	0 → 50
30 - 35	50	50
35 - 36	50 → 100	50 → 0
36 - 45	100	0

Thời gian lưu tương đối so với cefepim: 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 (1), số đĩa lý thuyết tính trên pic cefepim không được nhỏ hơn 4000 và hệ số đối xứng không lớn hơn 1,5.

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 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

https://trungtamthuoc.com/

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B 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 %).
Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 7,5 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 0,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Nước
Không được quá 4,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,5 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,06 EU/mg cefepim (Phụ lục 13.2).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký, cách tiến hành như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Dung dịch thử: Lấy 10 đơn vị đóng gói, xác định khối lượng trung bình của bột thuốc. Trộn đều bột thuốc và cân một lượng bột thuốc tương đương với 50 mg cefepim vào bình định mức 50 ml. Thêm 30 ml pha động A, lắc kỹ để hòa tan, thêm pha động A đến vạch, lắc đều.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 70 mg cefepim hydroclorid monohydrat chuẩn vào bình định mức 50 ml. Thêm 30 ml pha động A, lắc kỹ để hòa tan, thêm pha động A đến vạch, lắc đều.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic cefepim không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefepim từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.
Tính hàm lượng phần trăm cefepim, $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$ của cefepim hydroclorid monohydrat chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm cephalosporin.

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

VIÊN NÉN CEFIXIM

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa cefixim.
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 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 viên 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 10,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,3 g bột viên 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, dung dịch phân giải, điều kiện sắc ký và kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mô tả ở mục Định lượng.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên 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:
Tiến hành sắc ký 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.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic chính.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ 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 %).

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.

https://trungtamthuoc.com/

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 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 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 viên, tính khối lượng trung bình của viên 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).

Nhiệt độ cột: 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 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 pic cefixim và pic cefixim E-isomer ít nhất là 2,0. Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic cefixim không nhỏ hơn 4000; hệ số đối xứng của pic cefixim không nhỏ hơn 0,9 và không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefixim từ 5 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 cefixim khan, $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ trong cefixim chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

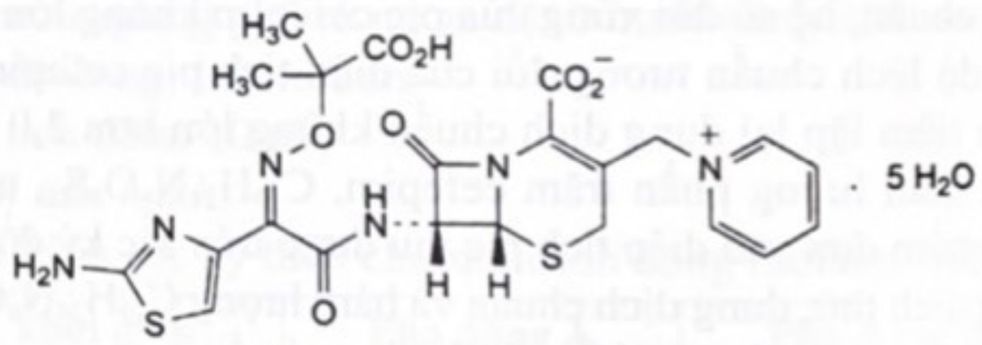
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

100 mg.

CEFTAZIDIM PENTAHYDRAT



$C_{22}H_{22}N_6O_7S_2.5H_2O$ P.t.l: 637

Ceftazidim pentahydrat là (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-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-2-en-2-carboxylat pentahydrat, được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, 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 trong methanol, thực tế không tan trong aceton và trong 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 hồng ngoại của ceftazidim chuẩn.

https://trungtamthuoc.com/

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 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch chứa 0,36 % *dinatri hydrophosphat (TT)* và 0,14 % *kali dihydrophosphat (TT)* được điều chỉnh tới pH 3,4 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).*

Pha động B: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT).

Dung dịch thử: Phân tán 0,150 g chế phẩm trong 5 ml *acetonitril (TT),* thêm *nước* để hòa tan và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước.*

Dung dịch đối chiếu (1): Lấy 1,0 ml dung dịch thử, thêm 5 ml *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 5,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (2): Để tạo tạp chất B, lấy 5 ml dung dịch thử đặt dưới ánh sáng tử ngoại tại bước sóng 254 nm trong 24 h.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 13 mg ceftazidim chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất A và G) trong 2,0 ml *nước*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

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 - 4	96 → 89	4 → 11
4 - 5	89	11
5 - 8	89 → 84	11 → 16
8 - 11	84 → 80	16 → 20
11 - 15	80 → 50	20 → 50
15 - 18	50 → 20	50 → 80
18 - 22	20	80

Tiến hành sắc ký các dung dịch đối chiếu (2) và (3). Sử dụng sắc ký đồ đối chiếu đi kèm với chuẩn ceftazidim 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 và G. Sử dụng sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối của các pic tạp chất so với ceftazidim (thời gian lưu khoảng 8 min) như sau: pyridin khoảng 0,4; tạp chất G khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,4.

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 ceftazidim không nhỏ hơn 4,0.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Để tính hàm lượng tạp chất G nhân diện tích pic với hệ số hiệu chỉnh bằng 3,0.

Giới hạn:

Tạp chất A, B, G: 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 (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 thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

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

Bỏ qua các pic có diện tích bằng và nhỏ hơn 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %). Bỏ qua pic pyridin.

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).

Tạp chất B: (6*R*,7*R*)-7-[[(2*E*)-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-2-en-2-carboxylat.

Tạp chất G: Acid 2-[[[(1*Z*)-1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(oxoethyl)amino]-2-oxoethyliden]amino]oxy]-2-methylpropanoic.

Pyridin (Tạp chất F)

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).

Pha các dung dịch sau đây ngay trước khi dùng.

Dung môi pha mẫu: Dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT_4) - nước (10 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 1,00 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, pha loãng thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch phân giải: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Lấy 1,0 ml

https://trungtamthuoc.com/

dung dịch thu được, thêm 20,0 ml dung dịch đối chiếu và pha loãng thành 200,0 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 quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 255 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Thời gian tiến hành sắc ký: 10 min.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic tương ứng với ceftazidim và pic pyridin không nhỏ hơn 7,0.
Tiến hành sắc ký 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 0,100 g chế phẩm (Phụ lục 10.3).

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,10 EU/mg (Phụ lục 13.2).
Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm mà không có quy trình thích hợp để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn thì phải đáp ứng phép thử này.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 4,3 g *dinatri hydrophosphat (TT)* và 2,7 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 13 mg ceftazidim chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất A và G) trong 3,0 ml pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *hexylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.
Tốc độ dòng: 2 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Thời gian tiến hành sắc ký: 6 min.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic của tạp chất A và ceftazidim không nhỏ hơn 1,5. Thời gian lưu tương đối của pic tạp chất A so với ceftazidim (thời gian lưu khoảng 4,5 min) khoảng 0,7.
Tiến hành sắc ký 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
Trong đồ đựng kín. 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.

NANG CELECOXIB

Là nang cứng chứa celecoxib.
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 celecoxib, $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$, 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 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. Hòa tan 15,2 g *trinatri phosphat dodecahydrat (TT)* và 10 g *natri lauryl sulfat (TT)* trong 1000 ml *nước*. Điều chỉnh đến pH 12,0 ± 0,05 bằng *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, nếu cần.
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, bỏ vài mililít dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ khoảng 8 µg/ml.
Dung dịch chuẩn: Siêu âm hòa tan 40 mg celecoxib chuẩn trong 60 ml hỗn hợp dung môi *methanol - nước* (75 : 25) và pha loãng thành 100 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng môi trường hòa tan.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 254 nm. Mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng celecoxib, $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$, hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ của celecoxib chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng celecoxib,

https://trungtamthuoc.com/

$C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$, 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 - methanol - dung dịch đệm* (10 : 30 : 60).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,36 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*. Điều chỉnh đến pH 3,0 ± 0,05 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung môi pha mẫu: Nước - methanol (25 : 75).

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 celecoxib vào bình định mức 50 ml. Thêm 30 ml dung môi pha mẫu, siêu âm 30 min để hòa tan, duy trì nhiệt độ bể siêu âm khoảng 25 °C, sau đó thêm dung môi pha mẫu đến vạch và lắc đều. Ly tâm lấy dịch trong. Pha loãng 2,0 ml dịch trong thành 25,0 ml bằng dung môi pha mẫu, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 40 mg celecoxib chuẩn trong 30 ml 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.

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).

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: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic chính không nhỏ hơn 2000; hệ số đối xứng không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính 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 celecoxib, $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$, trong nang dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ của celecoxib chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Thuốc giảm đau, chống viêm.

Hàm lượng thường dùng

100 mg, 200 mg.

VIÊN NÉN CELECOXIB

Là viên nén chứa celecoxib.

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 celecoxib, $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$, 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 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. Hòa tan 15,2 g *trinatri phosphat dodecahydrat (TT)* và 10 g *natri lauryl sulfat (TT)* trong 1000 ml *nước*. Điều chỉnh đến pH 12,0 ± 0,05 bằng *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, nếu cần.

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, bỏ vài mililít dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ khoảng 8 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Siêu âm hòa tan 40 mg celecoxib chuẩn trong 60 ml hỗn hợp dung môi *methanol - nước* (75 : 25) và pha loãng thành 100 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng môi trường hòa tan.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 254 nm. Mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng celecoxib, $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$, hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ của celecoxib chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng celecoxib, $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$, 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 - methanol - dung dịch đệm* (10 : 30 : 60).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,36 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*. Điều chỉnh đến pH 3,0 ± 0,05 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung môi pha mẫu: Nước - methanol (25 : 75).

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 100 mg celecoxib vào bình định mức 50 ml. Thêm 30 ml dung môi pha mẫu, siêu

https://trungtamthuoc.com/

âm 30 min để hòa tan, duy trì nhiệt độ bể siêu âm khoảng 25 °C, sau đó thêm dung môi pha mẫu đến vạch và lắc đều. Ly tâm lấy dịch trong. Pha loãng 2,0 ml dịch trong thành 25,0 ml bằng dung môi pha mẫu, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 40 mg celecoxib chuẩn trong 30 ml 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.

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).

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: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic chính không nhỏ hơn 2000; hệ số đối xứng không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính 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 celecoxib, $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$, trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ của celecoxib chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Thuốc giảm đau, chống viêm.

Hàm lượng thường dùng

100 mg, 200 mg.

BỘT PHA HỖN DỊCH CEPHALEXIN

Là thuốc bột hoặc cốm 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) hoặc "Thuốc cốm" (Phụ lục 1.8) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cephalexin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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 cephalexin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

Từ 3,0 - 6,0.

Xác định trên hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 0,985 g *natri pentansulfonat (TT)* trong 1000 ml hỗn hợp *acetonitril - methanol - triethylamin - nước* (20 : 10 : 3 : 170), điều chỉnh đến pH 3,0 ± 0,1 bằng *acid phosphoric (TT)*.

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 định mức 25 ml, pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc vào bình định mức thích hợp, hòa tan và thêm *nước* vừa đủ để được dung dịch có nồng độ cephalexin khoảng 1 mg/ml, lắc đều, lọc. Hút chính xác 10,0 ml dịch lọc vào bình định mức 25 ml, 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 C chịu được pH thấp (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 với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cephalexin từ 5 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 cephalexin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic cephalexin thu được 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 đồ đựng 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.

https://trungtamthuoc.com/

NANG CEPHALEXIN

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, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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 cephalexin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

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.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch cephalexin chuẩn có nồng độ chính xác khoảng 20 µg/ml trong *nước*.
Dung dịch thử: 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 nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ trong cephalexin chuẩn.
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 0,985 g *natri pentansulfonat (TT)* trong 1000 ml hỗn hợp *acetonitril - methanol - triethylamin - nước* (20 : 10 : 3 : 170), điều chỉnh đến pH 3,0 ± 0,1 bằng *acid phosphoric (TT)*.
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 định mức 25 ml, pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.
Dung dịch thử: Cân 20 nang, xác định khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng bột thuốc vào bình định mức thích hợp, hòa tan và thêm *nước* vừa đủ để thu được dung dịch có nồng độ cephalexin khoảng 1 mg/ml, lắc đều, lọc. Hút chính xác 10,0 ml dịch lọc vào bình định mức 25 ml, 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 C chịu được pH thấp (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 với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cephalexin từ 5 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 cephalexin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, trong nang dựa vào diện tích pic cephalexin thu được 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 đồ đựng kín, nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

250 mg; 500 mg.

VIÊN NÉN CEPHALEXIN

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, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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 cephalexin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

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.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch cephalexin chuẩn có nồng độ khoảng 20 µg/ml trong *nước*.
Dung dịch thử: 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 chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ trong cephalexin chuẩn.
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.

https://trungtamthuoc.com/

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 0,985 g *natri pentansulfonat (TT)* trong 1000 ml hỗn hợp *acetonitril - methanol - triethylamin - nước* (20 : 10 : 3 : 170), điều chỉnh đến pH 3,0 ± 0,1 bằng *acid phosphoric (TT)*.

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 định mức 25 ml, pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch thử: Cân 20 viên nén, xác định khối lượng trung bình viên. Cân chính xác một lượng bột thuốc vào bình định mức thích hợp, siêu âm để hòa tan (nếu cần) và thêm *nước* vừa đủ để được dung dịch có nồng độ cephalexin khoảng 1 mg/ml, lắc đều, lọc. Hút chính xác 10,0 ml dịch lọc vào bình định mức 25 ml, 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 C chịu được pH thấp (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 dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cephalexin từ 5 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 cephalexin, $C_{16}H_{17}N_3O_4S$, trong viên dựa vào diện tích pic cephalexin thu được 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 đồ đựng 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 CETIRIZIN

Là viên nén chứa cetirizin 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 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: 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).

Dung dịch đệm: Pha loãng 2,9 ml *acid phosphoric (TT)* thành 1000 ml bằng *nước*.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (2 : 3).

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch cetirizin hydroclorid chuẩn trong *nước* có nồng độ 11 µg/ml (Dung dịch này có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng trong 48 h). Pha loãng bằng *nước* nếu cần để thu được dung dịch có nồng độ cetirizin tương đương nồng độ của 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 230 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,3 lần thời gian lưu của cetirizin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc

https://trungtamthuoc.com/

ký dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cetirizin từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %; hệ số đối xứng không lớn hơn 2,0.

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

Tính hàm lượng cetirizin hydroclorid, $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$, đã hòa tan dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$ của cetirizin hydroclorid chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng cetirizin hydroclorid, $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$, 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 A: Dung dịch acid sulfuric 1 M - nước (2 : 33).

Dung dịch đệm: Dung dịch tetrabutylamoni hydrosulfat 0,34 %.

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - dung dịch A - nước (910 : 27 : 63).

Pha động: Acetonitril - dung dịch A - dung dịch đệm (93 : 5 : 2).

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 25 mg cetirizin hydroclorid vào bình định mức 50 ml, thêm 35 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm, thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều. Lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 10,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh A (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 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 dung dịch đối chiếu, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cetirizin từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 10,0 %; hệ số đối xứng không lớn hơn 2,0.

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

Thời gian lưu tương đối của các tạp chất so với cetirizin: Cetirizin lactose khoảng 0,56; cetirizin ethanol khoảng 1,67.

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

Diện tích của pic tương ứng với cetirizin lactose không lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Diện tích của pic tương ứng với cetirizin ethanol sau khi hiệu chỉnh (nhân với 0,83) không lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,4 %).

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

Tổng diện tích các pic tạp chất sau khi đã hiệu chỉnh không lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Ghi chú:

Cetirizin lactose: 6-O-[2-(2-{4-[(4-Clorophenyl)(phenyl)methyl] piperazin-1-yl}ethoxy)acetyl]-β-d-galactopyranosyl-(1→4)β-d-glucopyranose.

Cetirizin ethanol: 2-[4-[(4-Clorophenyl)phenylmethyl]piperazin-1-yl]ethanol.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Dung dịch acid sulfuric 1 M - nước (2 : 33).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - dung dịch A - nước (100 : 1 : 100).

Dung dịch đệm: Pha loãng 2,9 ml *acid phosphoric (TT)* thành 1000 ml bằng *nước*.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (3 : 7).

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 20 mg cetirizin hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm, thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch cetirizin hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu có nồng độ 0,2 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 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,3 lần thời gian lưu của cetirizin.

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

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

Tính hàm lượng cetirizin hydroclorid, $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$ trong cetirizin hydroclorid chuẩn.

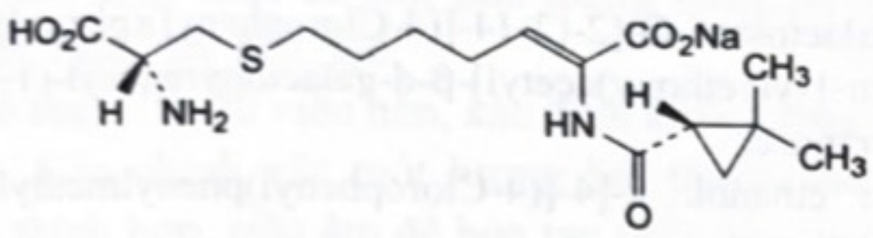
https://trungtamthuoc.com/

Bảo quản
Trong đồ đựng 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.

CILASTATIN NATRI



$C_{16}H_{25}N_2NaO_5S$ P.t.l: 380,4

Cilastatin natri là natri (*Z*)-7-[[(*R*)-2-amino-2-carboxyethyl] 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 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: Dung dịch đệm phosphat pH 3,25 (TT).
Pha động B: Acetonitril (TT_1) - pha động A (50 : 50).
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 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 *nước*.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg cilastatin chuẩn dùng kiểm tra tính phù hợp của hệ thống 1 {có chứa tạp chất A, B, E, F, G (epimer 2) và H} trong *nước* và pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 3 mg cilastatin chuẩn dùng kiểm tra tính phù hợp của hệ thống 2 {có chứa tạp chất C và G (epimer 1)} trong *nước* và pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 32 mg *mesityl oxyd (TT)* (tạp chất D) trong 100,0 ml *nước*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được 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 tương hợp với pha động 100 % là dung dịch nước* (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:
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 - 28	100 → 90	0 → 10
28 - 38	90	10
38 - 63	90 → 50	10 → 50
63 - 78	50 → 30	50 → 70
78 - 88	30	70

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cilastatin chuẩn dùng kiểm tra tính phù hợp của hệ thống 1 và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic các tạp chất A, B, E, F, G (epimer 2) và H. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cilastatin chuẩn dùng kiểm tra tính phù hợp của hệ thống 2 và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic các tạp chất C và G (epimer 1); sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic tạp chất D.
Thời gian lưu tương đối so với cilastatin (thời gian lưu khoảng 50 min): Tạp chất E khoảng 0,2; tạp chất A (epimer 1) khoảng 0,60; tạp chất A (epimer 2) khoảng 0,62; tạp chất D khoảng 0,9; tạp chất F khoảng 0,98; tạp chất G (epimer 1) khoảng

https://trungtamthuoc.com/

1,02; tạp chất G (epimer 2) khoảng 1,05; tạp chất H khoảng 1,06; tạp chất B khoảng 1,17; tạp chất C khoảng 1,23.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký:
Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 10; 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 điểm thấp nhất của đường cong tách pic tạp chất F khỏi pic cilastatin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).
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 (epimer 1) so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến điểm thấp nhất của đường cong tách pic tạp chất G (epimer 1) khỏi pic cilastatin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).
Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của cilastatin trong dung dịch đối chiếu (1). Nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất C là 1,3; tạp chất E là 3,3; tạp chất G (epimer 1) là 1,6; tạp chất G (epimer 2) là 1,6.
Giới hạn:
Tạp chất A (tổng các epimer): Không được quá 0,5 %.
Tạp chất C: Không được quá 0,4 %.
Tạp chất E: Không được quá 0,3 %.
Tạp chất B, F, H: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,1 %.
Tạp chất G (đối với mỗi epimer): Không được quá 0,1 %.
Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,05 %.
Tổng các tạp chất: Không được quá 1,0 %.
Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,03 %.
Bỏ qua pic tạp chất D có thời gian lưu tương ứng với pic trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid (Z)-7-[(*RS*)-[(*R*)-2-amino-2-carboxyethyl] 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-[[[(*1S*)-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-[[[(1*S*)-2,2-dimethyl-cyclopropyl]carbonyl]amino]hept-2-enoic.
Tạp chất D: 4-methylpent-3-en-2-on (mesityl oxyd).
Tạp chất E: Acid 7-[[(2*R*)-2-amino-2-carboxyethyl]sulfanyl]-2-oxoheptanoic.
Tạp chất F: Acid (*Z*)-7-[[(2*R*)-2-amino-2-carboxyethyl] sulfanyl]-2-[(2,3-dimethylbut-3-enoyl)amino]hept-2-enoic.
Tạp chất G: Acid (*E*)-(2*RS*)-7-[[(2*R*)-2-amino-2-carboxyethyl] sulfanyl]-2-[[[(1*S*)-2,2-methylcyclopropyl]carbonyl]amino] hept-3-enoic.
Tạp chất H: Acid (*Z*)-7-[(2-aminoethyl)sulfanyl]-2-[[[(1*S*)-2,2-dimethylcyclopropyl]carbonyl]amino]hept-2-enoic.

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 *nước*.
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* 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 silica nung chảy (30 m × 0,53 mm) phủ pha tĩnh *macrogol 20 000 (TT)* (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:
Tiến hành sắc ký với 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: 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: 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).

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,50 g chế phẩm.

https://trungtamthuoc.com/

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 0,100 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. Tính thể tích thuốc thử tiêu thụ giữa điểm uốn thứ nhất và 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
Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì phải bảo quản trong đồ đựng kín, vô khuẩn.

Loại thuốc
Ức chế men dehydropeptidase-I, ức chế chuyển hóa imipenem ở thận.

Chế phẩm
Thuốc tiêm.

NANG CLARITHROMYCIN

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, 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 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 hoà tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
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 *dung dịch 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: Sau thời gian quy định, lấy một phần dịch 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.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Hòa tan 4,76 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước,* điều chỉnh đến pH 4,4 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng (TT)* hoặc bằng dung dịch *kali hydroxyd (TT)* 4,5 %.
Pha động B: Acetonitril (TT).
Dung môi pha mẫu: *Acetonitril - nước* (1 : 1).
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương đương với 75 mg clarithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml *acetonitril (TT)* để hòa tan, pha loãng và vừa đủ thể tích bằng *nước*, trộn đều, lọc.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 10,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 15 mg clarithromycin chuẩn dùng để định tính pic trong 5 ml *acetonitril (TT).* Thêm *nước* vừa đủ 10 ml, trộn đều.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3,5 µm).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt tại 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 thử, dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).
Thời gian lưu tương đối so với clarithromycin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất I khoảng 0,38; tạp chất A

https://trungtamthuoc.com/

khoảng 0,42; 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; tạp chất D khoảng 0,96; tạp chất N khoảng 1,15; 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; tạp chất H khoảng 1,82.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng của pic clarithromycin không được lớn hơn 1,75. Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3), 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.

Để tính hàm lượng, 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.

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

Diện tích của mỗi tạp chất không lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %) và không có quá 4 pic tạp chất lớn hơn 0,8 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 7 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (3,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Bỏ qua các pic rửa giải ra trước tạp chất I và các pic rửa giải ra sau tạp chất H.

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 nang, tính khối lượng trung bình của 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)* 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 clarithromycin và pic tạp chất E ít nhất là 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic clarithromycin không nhỏ hơn 0,9 và không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic clarithromycin 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 clarithromycin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, trong nang dựa vào diện tích pic clarithromycin thu được trên 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.

VIÊN NÉN CLARITHROMYCIN

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 chuẩn.

Nước

Không được quá 6,0 %.

https://trungtamthuoc.com/

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)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

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 *dung dịch 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: Sau thời gian quy định, lấy một phần dịch 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.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 4,76 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước,* điều chỉnh đến pH 4,4 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng (TT)* hoặc bằng dung dịch *kali hydroxyd (TT)* 4,5 %.

Pha động B: Acetonitril (TT).

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

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương đương với 75 mg clarithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml *acetonitril (TT)* để hòa tan, pha loãng và vừa đủ thể tích bằng *nước*, trộn đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 10,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 15 mg clarithromycin chuẩn dùng để định tính pic trong 5 ml *acetonitril (TT)*. Thêm *nước* vừa đủ 10 ml, trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3,5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại 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 thử, dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

Thời gian lưu tương đối so với clarithromycin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất I khoảng 0,38; tạp chất A khoảng 0,42; 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; tạp chất D khoảng 0,96; tạp chất N khoảng 1,15; 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; tạp chất H khoảng 1,82.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng của pic clarithromycin không được lớn hơn 1,7. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), 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.

Để tính hàm lượng, 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.

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

Diện tích của mỗi tạp chất không lớn hơn hai lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %) và không có quá 4 pic tạp chất lớn hơn 0,8 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 7 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (3,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,2 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Bỏ qua các pic rửa giải ra trước tạp chất I và các pic rửa giải ra sau tạp chất H.

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.

https://trungtamthuoc.com/

Dung dịch chuẩn gốc: 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.
Dung dịch chuẩn: Pha loãng 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc 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 gốc 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 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 clarithromycin và pic tạp chất E ít nhất là 2,0.
Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic clarithromycin không nhỏ hơn 0,9 và không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic clarithromycin 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 clarithromycin, $C_{38}H_{69}NO_{13}$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên 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.

NANG CLINDAMYCIN

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. Lắc một lượng bột thuốc trong nang chứa khoảng 30 mg clindamycin với 15 ml *cloroform (TT)*, lọc, bay hơi dịch lọc đến khô. Cắn thu được phải có phổ hồng ngoại tương ứng với phổ hồng ngoại đối chiếu của clindamycin hydroclorid (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 pic clindamycin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

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.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Dung dịch đệm phosphat pH 7,5 - acetonitril* (55 : 45).
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 pH 7,5 bằng dung dịch *kali hydroxyd (TT)* 25 %.
Dung dịch thử: Cân 20 nang, xác định khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 50 mg clindamycin và chuyển vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml pha động, lắc khoảng 15 min để hòa tan, thêm pha động tới vạch. Lắc đều và lọc.
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): Dung dịch clindamycin hydroclorid chuẩn trong pha động có nồng độ chính xác khoảng 0,11 %.
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 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:

https://trungtamthuoc.com/

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2). Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối so với pic clindamycin (thời gian lưu khoảng 10 min) là 0,4 đối với tạp chất A (lincomycin); 0,65 đối với tạp chất B (clindamycin B) và 0,8 đối với tạp chất C (7-epiclindamycin).

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (với thời gian ít nhất gấp 2 lần thời gian lưu của pic clindamycin) và dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Tạp chất B: Diện tích pic tương ứng với tạp chất B không lớn hơn diện tích pic clindamycin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2 %).

Tạp chất C: Diện tích pic tương ứng với tạp chất C không lớn hơn hai lần diện tích pic clindamycin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (4 %).

Tạp chất khác: Diện tích pic của bất kì tạp nào khác không lớn hơn một nửa diện tích pic clindamycin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không lớn hơn ba lần diện tích pic clindamycin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (6 %).

Bỏ qua bất kì pic tạp chất nào có diện tích nhỏ hơn 0,025 lần diện tích pic clindamycin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với các điều kiện sắc ký và dung dịch thử như mô tả ở mục Tạp chất liên quan. Sử dụng dung dịch đối chiếu (2) là dung dịch chuẩn.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic clindamycin từ 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 clindamycin, $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$, trong nang dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ trong clindamycin hydroclorid chuẩn.

1 mg $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S.HCl$ tương đương với 0,9209 mg $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$.

Bảo quản

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

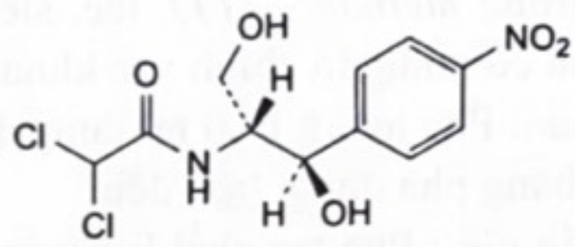
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm lincosamid.

Hàm lượng thường dùng

75 mg, 150 mg và 300 mg (tính theo clindamycin).

CLORAMPHENICOL



$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ P.t.l: 323,1

Cloramphenicol là 2,2-dicloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-1,3-dihydroxy-1-(4-nitrophenyl)propan-2-yl]acetamid, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh mịn màu trắng, trắng xám hoặc trắng vàng hay tinh thể mịn, hình kim hoặc phiến dài. Khó tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 % và trong propylen glycol.

Dung dịch trong ethanol khan thì hữu tuyền, trong ethyl acetat thì tả tuyền.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B.

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 (Phụ lục 6.7).

Xác định điểm chảy của chế phẩm, điểm chảy phải từ 149 °C đến 153 °C.

Xác định điểm chảy của hỗn hợp đồng lượng của chế phẩm và cloramphenicol chuẩn. Chênh lệch giữa điểm chảy của hỗn hợp và các giá trị điểm chảy đo được ở trên không quá 2 °C.

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

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

Pha động A: *Methanol - dung dịch A* (32 : 68).

Pha động B: *Methanol (TT)*.

Dung dịch A: Hòa tan 2,0 g *natri heptansulfonat (TT)* trong 900 ml *nước dùng cho sắc ký (TT)*, thêm 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 5 ml *triethylamin (TT)*; điều chỉnh đến

https://trungtamthuoc.com/

pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước dùng cho sắc ký (TT)*.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong 10 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 200,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong 5 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg cloramphenicol chuẩn 10 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 200,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) 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 (3): Hòa tan 12,5 mg 4-nitrobenzaldehyd (tạp chất B) trong 2 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg cloramphenicol chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A) trong 1 ml *methanol (TT)*, thêm 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) 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 *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 25 °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 theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 13	100	0
13 - 25	100 → 60	0 → 40
25 - 33	60	40

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (2) và (4).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm cloramphenicol chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất A và tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với cloramphenicol (thời gian lưu khoảng 14 min): Tạp chất A khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,9.

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 B và pic của cloramphenicol ít nhất là 2,0.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của cloramphenicol trong dung dịch đối chiếu (2). Nhân diện tích pic của tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 0,7.

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 0,2 %.

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

Tổng các tạp chất: Không được quá 0,5 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: (1*R*,2*R*)-2-amino-1-(4-nitrophenyl)propan-1,3-diol.

Tạp chất B: 4-nitrobenzaldehyd.

Clorid

Không được quá 100 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Lấy 1,00 g chế phẩm, thêm 10 ml *acid nitric (TT)* và 20 ml *nước*, 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).

(1,000 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

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

Pha động: Pha động A.

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

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của cloramphenicol.

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ 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 $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ trong cloramphenicol chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm là vô khuẩn, bảo quản trong đồ đựng kín, tránh nhiễm khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Chế phẩm

Viên nén, nang, thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ tai.

NANG CLORAMPHENICOL

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.

https://trungtamthuoc.com/

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 chứa 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 thu được, vết chính của dung dịch thử phải có giá trị R_f tương ứng với vết chính 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 phép thử 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 75 % (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) với điều kiện sắc ký, dung dịch phân giải như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 40 mg cloramphenicol vào bình định mức 200 ml, thêm khoảng 100 ml pha động, lắc 10 min để hòa tan, thêm pha động vừa đủ đến vạch, trộn đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,0002 % 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol chuẩn trong pha động.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic cloramphenicol và pic 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol ít nhất là 8,0.

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

Giới hạn:

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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1 %).

Định lượng

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 20 nang, xác định khối lượng trung bình bột thuốc trong nang, trộn đều và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cloramphenicol và chuyển vào bình định mức 500 ml, thêm khoảng 400 ml *nước*, lắc kỹ để hòa tan, làm ấm dung dịch nếu cần để hòa tan hoàn toàn. Thêm *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc. Pha loãng 25,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng pha động. Lọc lại qua màng lọc 0,45 µm.

Dung dịch chuẩn: Pha cloramphenicol chuẩn trong *nước* để thu được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 0,1 %. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,005 % mỗi chất cloramphenicol chuẩn và 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 *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 278 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic cloramphenicol và pic 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol ít nhất là 8,0.

Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cloramphenicol 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 cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, trong

https://trungtamthuoc.com/

nang dựa vào diện tích pic cloramphenicol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ trong cloramphenicol chuẩn.

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

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
250 mg.

THUỐC NHỎ MẮT CLORAMPHENICOL

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 120,0 % 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 chứa 1 % cắn trong *ethanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 1 % cloramphenicol chuẩn 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 chính 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 phép thử 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) với điều kiện sắc ký, dung dịch phân giải như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có nồng độ cloramphenicol 0,05 %.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,004 % 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol chuẩn trong pha động.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic cloramphenicol và pic 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol ít nhất là 8,0.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.
Giới hạn: 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 (8 %).

Định lượng
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: Hút chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 100 mg cloramphenicol vào bình định mức 500 ml, thêm *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 25,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động. Lọc lại qua màng lọc 0,45 µm.
Dung dịch chuẩn: Pha cloramphenicol chuẩn trong *nước* để thu được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 0,1 %. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,005 % của mỗi chất cloramphenicol chuẩn và 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 *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 278 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic cloramphenicol và pic 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol ít nhất là 8,0.
Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cloramphenicol 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 cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic cloramphenicol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm

https://trungtamthuoc.com/

lượng $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ trong cloramphenicol chuẩn.

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

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
0,4 %; 0,5 %.

VIÊN NÉN CLORAMPHENICOL

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 chứa 1 % cắn trong *ethanol (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 1 % cloramphenicol chuẩn 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 phép thử 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 viên 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 75 % (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) với điều kiện sắc ký, dung dịch phân giải như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 40 mg cloramphenicol và chuyển vào bình định mức 200 ml, thêm khoảng 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: Dung dịch chứa 0,0002 % 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol chuẩn trong pha động.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic cloramphenicol và pic 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol ít nhất là 8,0.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.
Giới hạn: 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 (1 %).

Định lượng
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 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cloramphenicol và chuyển vào bình định mức 500 ml, thêm khoảng 400 ml *nước*, lắc kỹ để hòa tan, làm ấm dung dịch nếu cần để hòa tan hoàn toàn. Thêm *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc. Pha loãng 25,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng pha động. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.
Dung dịch chuẩn: Pha cloramphenicol chuẩn trong *nước* để thu được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 0,1 %. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,005 % của mỗi chất cloramphenicol chuẩn và 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol chuẩn trong pha động.

https://trungtamthuoc.com/

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* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 278 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic cloramphenicol và pic 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol ít nhất là 8,0.
Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cloramphenicol 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 cloramphenicol, $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, trong viên dựa vào diện tích pic cloramphenicol trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ trong cloramphenicol chuẩn.

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

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
250 mg.

VIÊN NÉN ĐẶT ÂM ĐẠO CLOTRIMAZOL

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 G.*
Dung môi khai triển: di-isopropyl ether (TT) trong bình sắc ký chứa cốc đựng 25 ml *amoniac 13,5 M (TT).*
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg clotrimazol với 4 ml *dicloromethan (TT)* trong 30 min, ly tâm, sử dụng lớp chất lỏng phía trên.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch clotrimazol chuẩn 0,5 % trong *dicloromethan (TT).*
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 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Phun *thuốc thử kali iodobismuthat loãng (TT).* Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho màu nâu đỏ và tương ứng về vị trí, kích thước và màu sắc 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: 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 (TT)* 10 % (tt/tt) trong *methanol (TT).*
Dung môi pha mẫu: Hỗn hợp 30 thể tích *nước* và 70 thể tích *methanol (TT).*
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g clotrimazol, thêm 50 ml *methanol (TT)*, lắc 20 min, pha loãng thành 100,0 ml với *methanol (TT)*. Lọc, lấy 20,0 ml dịch lọc, thêm 50 ml *methanol (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 100,0 ml.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha dung dịch 2-clorotritanol chuẩn 0,0002 % trong dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 thể tích của dung dịch thử thành 50 thể tích với dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1 thể tích của dung dịch đối chiếu (2) thành 40 thể tích với dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (4): Pha dung dịch có nồng độ 2-clorotritanol chuẩn 0,0002 % và nồng độ clotrimazol chuẩn 0,02 % trong 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 215 nm.
Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian bằng 1,5 lần thời gian lưu của pic clotrimazol.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), số đĩa lý thuyết của cột xác định trên pic chính không nhỏ hơn 9000/m; Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic clotrimazol và pic 2-clorotritanol ít nhất là 2,0.
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) (1,0 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, điều kiện sắc ký, dung môi pha mẫu: như mô tả ở phần Tạp chất liên quan.

https://trungtamthuoc.com/

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 250,0 ml với *methanol (TT)*. Lọc, lấy 10,0 ml dịch lọc, thêm 60 ml *methanol (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 100,0 ml.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 20 mg clotrimazol chuẩn trong 70 ml *methanol (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 100 ml. Pha loãng 1 thể tích của dung dịch này thành 5 thể tích bằng dung môi pha mẫu.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột xác định trên pic chính không được nhỏ hơn 9000/m.

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 $C_{22}H_{17}ClN_2$ của clotrimazol chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống nấm tại chỗ, phổ rộng.

Hàm lượng thường dùng

100 mg và 500 mg.

VIÊN NÉN DEXAMETHASON

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.

Chú ý: Thực hiện các phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng.

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 (TT)* 15 % (tt/tt).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 2,5 mg dexamethason, thêm 10 ml *acetonitril (TT)* và lắc siêu âm, lọc. Pha loãng 4 ml dịch lọc thành 10 ml bằng *nước*.

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

Dung dịch 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).

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 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	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.

Giới hạn: 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 diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

https://trungtamthuoc.com/

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: Pha loãng 5 ml *acid hydrocloric (TT)* với *nước* thành 500 ml.
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký thực hiện như mô tả ở mục Định lượng, với thể tích tiêm là 100 µl.
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 10 mg dexamethason và chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 5 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm để hòa tan. Thêm môi trường hòa tan vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml bằng môi trường hòa tan.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng dexamethason, $C_{22}H_{29}FO_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Độ đồng đều hàm lượng
Phải đáp ứng yêu cầu Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2). Pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch chuẩn như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Nghiền một viên với 2 ml pha động, chuyển sang bình định mức 25 ml bằng pha động, lắc siêu âm 20 min và thêm pha động vừa đủ đến định mức, lắc đều, lọc.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - nước (35 : 65).
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 20 mg dexamethason, thêm 3 ml *methanol (TT)*, lắc để hòa tan, thêm pha động vừa đủ 100,0 ml. Lắc đều, pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng 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 1 mg dexamethason, thêm vài giọt *methanol (TT)*, lắc kỹ, thêm pha động, lắc siêu âm 20 min sau đó thêm pha động vừa đủ 50,0 ml. 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 240 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 chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic dexamethason từ 6 lần tiêm lặp lại không nhỏ hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng dexamethason, $C_{22}H_{29}FO_5$, trong viên dựa vào diện tích pic dexamethason 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
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, để nơi khô mát.

Loại thuốc
Glucocorticoid.

Hàm lượng thường dùng
0,5 mg.

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

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.

Hàm lượng
Từ 46,0 % đến 50,6 % đơn vị acid methacrylic tính theo cắn sau khi bay hơi.
Có thể có chứa chất diện hoạt phù hợp như natri dodecyl sulfat và polysorbat 80.

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 trong phép thử Định 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}.

Sưu tầm và chia sẻ bởi
Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

https://trungtamthuoc.com/

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.

Giới hạn tiểu phân
Lọc 100,0 g chế phẩm qua rây số 90 bằng thép không gỉ đã được xác định trước khối lượng. 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
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol (TT_1) - nước dùng cho sắc ký đã được điều chỉnh đến pH 2,0 bằng acid phosphoric (20 : 80).
Dung dịch A: Hòa tan 3,5 g *natri perclorat (TT)* trong *nước dùng cho sắc ký (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng dung môi.
Dung dịch mẫu trắng: Methanol (TT_1) - dung dịch A (2 : 1).
Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong *methanol (TT_1)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi. Thêm từng giọt 10,0 ml dung dịch thu được vào 5,0 ml dung dịch A trong khi khuấy liên tục. Ly tâm hỗn hợp đến khi thu được dịch trong. Dùng lớp dịch trong ở phía trên làm dung dịch thử.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg *acid methacrylic (TT)* và 50 mg *ethyl acrylat (TT)* trong 5 ml *butanol (TT)* rồi pha loãng thành 50,0 ml bằng *methanol (TT_1)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *methanol (TT_1)*. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *methanol (TT_1)*. Trộn 10,0 ml dung dịch thu được với 5,0 ml dung dịch A.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (7 µm).
Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 202 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu.
Thời gian lưu của pic acid methacrylic khoảng 3 min, của pic ethyl acrylat khoảng 8 min.
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 ethyl acrylat không được nhỏ hơn 5,0. 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.
Tính hàm lượng phần trăm của ethyl acrylat và acid methacrylic từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và nồng độ của các chất này trong dung dịch đối chiếu.
Giới hạn:
Tổng hàm lượng ethyl acrylat và acid methacrylic không được quá 0,01 %.
Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 1 phần triệu.

Cắn sau khi bay hơi
28,5 % đến 31,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 110 °C; 5 h).

Tro sulfat
Không được quá 0,2 % (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.

Định lượng
Hòa tan 1,500 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
Ở nhiệt độ 5 °C đến 25 °C, tránh để đông băng.

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 methyl methacrylat 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 cho vào bình nón có chứa *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* rồi khuấy. Mảnh phim không được hòa tan trong vòng 2 h. Lấy một mảnh phim khác cho vào bình nón có chứa *dung dịch đệm phosphat pH 6,0 (TT)* rồi khuấy. Mảnh phim hòa tan trong vòng 1 h.

THUỐC TIÊM DICLOFENAC NATRI

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:

https://trungtamthuoc.com/

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 trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH (Phụ lục 6.2)

Từ 8,0 đến 9,0.

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)

Không được quá 4,66 EU/mg diclofenac natri.

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: Pha loãng một thể tích chính xác dung dịch chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có nồng độ diclofenac natri khoảng 0,05 %.

Dung dịch đối chiếu (1): Cân chính xác và hòa tan tạp chất A chuẩn của diclofenac trong pha động để có được dung dịch có nồng độ 7,5 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (2): 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 diclofenac natri chuẩn và tạp chất A chuẩn của diclofenac trong pha động có nồng độ 5 µg/ml mỗi chất.

Sử dụng dung dịch giả dược nếu cần để loại trừ ảnh hưởng của tá dược.

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 ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Thời gian chạy sắc ký gấp 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 giả dược (nếu có), dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 1,5 %. Tính hàm lượng phần trăm tạp chất A trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và nồng độ tạp chất A trong dung dịch đối chiếu (1).

Tạp chất khác: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào khác không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tổng diện tích các pic tạp (trừ tạp chất A) không được lớn hơn 2,5 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 0,25 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %), các pic trên sắc ký đồ của dung dịch giả dược và các pic có thời gian lưu tương đối so với pic chính bằng khoảng 0,67 và 0,1.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch phân giải và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chính xác dung dịch chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có nồng độ diclofenac natri khoảng 0,05 %. Hút chính xác 5,0 ml dung dịch thu được pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch diclofenac natri chuẩn 0,005 % trong pha động.

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

https://trungtamthuoc.com/

đối của diện tích pic diclofenac 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 diclofenac natri, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, trong 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

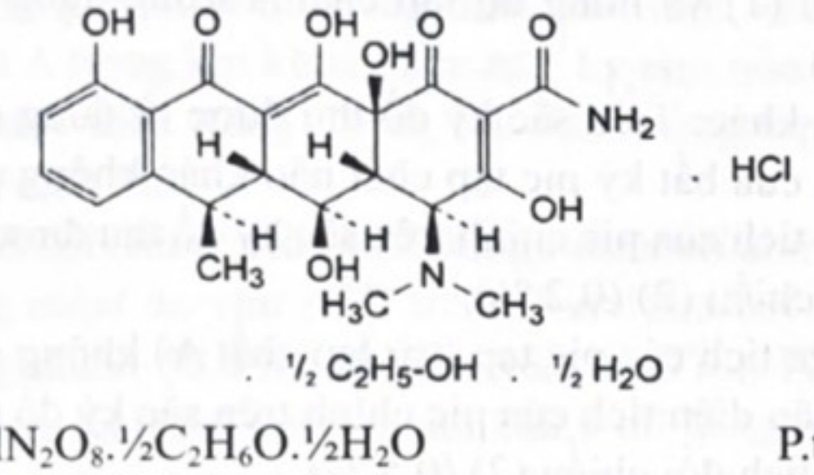
Thuốc chống viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng

75 mg/2 ml; 75 mg/3 ml.

DOXYCYCLIN HYDROCLORID

Doxycyclin hyclat



$C_{22}H_{25}ClN_2O_8.½C_2H_6O.½H_2O$ 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, được tổng hợp từ oxytetracyclin hoặc metacyclin hoặc bằng các phương pháp khác, chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{22}H_{25}ClN_2O_8$, 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 các 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 (1).

B. Thêm 5 ml *acid sulfuric (TT)* vào khoảng 2 mg chế phẩm, màu vàng tạo thành.

C. Chế phẩm cho phản ứng định tính (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 2,0 đến 3,0 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Độ hấp thụ

Không được quá 0,07 ở bước sóng 490 nm, tính theo chế phẩm khan và không có ethanol (Phụ lục 4.1).

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 dung môi. Đo độ hấp thụ trong vòng 1 h kể từ khi pha dung dịch.

Tạp chất liên quan

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

Pha động: Trộn đều 13 thể tích *acetonitril (TT)*, 17 thể tích *nước*, 35 thể tích dung dịch *tetrabutylamoni hydrosulfat (TT)* 6,79 % đã được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *amoniac (TT)* và 35 thể tích dung dịch A.

Dung dịch A: Phân tán 111,6 g *natri edetat (TT)* trong 900 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *amoniac (TT)* để natri adetat tan hoàn toàn, thêm *nước* vừa đủ 1000 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 5 mg doxycyclin hydroclorid chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B, C và F) trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử 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 *end-capped polar-embedded octadecylsilyl amorphous organosilica polymer* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 280 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 (2) và (3).

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

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo doxycyclin 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, C và F.

Thời gian lưu tương đối so với doxycyclin (thời gian lưu khoảng 21 min): Tạp chất C khoảng 0,4; tạp chất A khoảng

https://trungtamthuoc.com/

0,7; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất F 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 2,0; độ phân giải giữa pic của tạp chất B và pic của doxycyclin ít nhất là 2,0.
Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của doxycyclin trong dung dịch đối chiếu (3).
Giới hạn:
Tạp chất A: Không được quá 2,0 %.
Tạp chất F: Không được quá 1,2 %.
Tạp chất B: Không được quá 0,5 %.
Tạp chất C: Không được quá 0,2 %.
Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.
Tổng các tạp chất: Không được quá 3,0 %.
Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,05 %.
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: (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 (oxytetracyclin).
Tạp chất F: (4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*R*,12a*S*)-2-acetyl-4-(dimethylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-4a,5a,6,12a-tetrahydrotetracen-1,11(4*H*,5*H*)-dion (2-acetyl-2-decarbamoyldoxycyclin).

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: 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 0,5 ml *ethanol (TT)* thành 100,0 ml bằng dung dịch chuẩn nội. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch chuẩn nội.
Điều kiện sắc ký:
Cột silica nung chảy với chiều dài 50 m và đường kính 0,32 mm được phủ pha tĩnh là *poly(dimethyl)siloxan* (phim dày 5 µm).
Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí.*
Tốc độ dòng: 37 cm/s.
Tỷ lệ chia dòng: 1 : 10.
Detector ion hóa ngọn lửa.
Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 7 7 - 13 13 - 15	70 70 → 160 160
Buồng tiêm		200
Detector		250

Thể tích tiêm: 1 µl.
Cách tiến hành:
Thời gian lưu tương đối so với propanol (thời gian lưu khoảng 7 min) của ethanol khoảng 0,6.
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 và dung dịch đối chiếu.
Khối lượng riêng của ethanol ở 20 °C là 0,790 g/ml.

Nước
Phải từ 1,4 % đến 2,8 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1,20 g chế phẩm.

Tro sulfat
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 phần trăm của $C_{22}H_{25}ClN_2O_8$ 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 của $C_{22}H_{25}ClN_2O_8$ trong doxycyclin hydroclorid chuẩn.

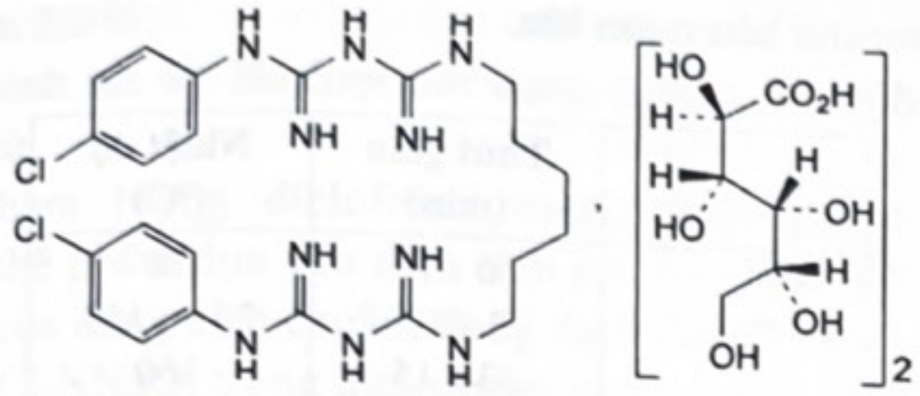
Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong đồ đựng vô khuẩn và kín.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm tetracyclin.

Chế phẩm
Nang.

https://trungtamthuoc.com/

DUNG DỊCH CLORHEXIDIN GLUCONAT



$C_{34}H_{54}Cl_2N_{10}O_{14}$ P.t.l: 898

Dung dịch clorhexidin gluconat là dung dịch trong nước của N^1,N^1'-(hexan-1,6-diyl)bis[N^3-(4-cloro-phenyl)imidodicarbonimidic diamid]di-D-gluconat, phải chứa từ 19,0 % đến 21,0 % (kl/tt) $C_{34}H_{54}Cl_2N_{10}O_{14}$.

Tính chất

Chất lỏng gần như không màu hoặc có màu vàng nhạt. Có thể trộn lẫn với nước, với không quá 3 phần aceton và với không quá 5 phần 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)*, 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: Amoniac - ethyl acetat - nước - ethanol 96 % (10 : 10 : 30 : 50).

Dung dịch thử: Pha loãng 10,0 ml chế phẩm thành 50 ml bằng *nước.*

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg calci gluconat chuẩn trong 1 ml *nước.*

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 hơn 1/2 chiều dài bản mỏng. Sấy khô bản mỏng ở 100 °C trong 20 min, để nguội. Phun dung dịch chứa 2,5 % *amoni molybdat (TT)* và 1 % *ceri sulfat (TT)* trong *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)* và sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí, màu sắc và kích thước giống 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 (TT)* 1 %, 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)* và 1 ml *nước brom (TT)*, màu đỏ thẫm được tạo thành.

Tỷ trọng tương đối

1,06 đến 1,07 (Phụ lục 6.5).

pH

Từ 5,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Pha loãng 5,0 ml chế phẩm thành 100 ml bằng *nước không có carbon dioxyd (TT)*.

Tạp chất P (Cloroanilin)

Không được quá 500 phần triệu, tính theo dung dịch clorhexidin gluconat.

Dung dịch thử: Pha loãng 0,20 g chế phẩm thành 30 ml bằng *nước*. Lần lượt thêm nhanh và khuấy mạnh sau mỗi lần thêm các dung dịch sau: 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*, 0,35 ml *dung dịch natri nitrit 10 % (TT)*, 2 ml dung dịch *amoni sulfamat (TT)* 5 %, 5 ml dung dịch *N-(1-naphthyl)-ethylendiamin dihydroclorid (TT)* 0,1 % và 1 ml *ethanol 96 % (TT)*. Chuyển dung dịch thu được sang bình định mức 50 ml và thêm nước đến vạch, để yên 30 min.

Các dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị dãy các dung dịch đối chiếu có chứa 50 ppm, 100 ppm, 200 ppm, 500 ppm và 600 ppm cloroanilin (tạp chất P) như sau: Pha loãng lần lượt 1,0 ml; 2,0 ml; 4,0 ml; 10,0 ml và 12,0 ml dung dịch chứa 0,010 g/l *cloroanilin (TT)* trong *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* thành 20 ml bằng *nước*. Thêm 10 ml *nước*. Thêm nhanh và khuấy mạnh sau mỗi lần thêm các dung dịch sau: 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*, 0,35 ml *dung dịch natri nitrit 10 % (TT)* và 2 ml dung dịch *amoni sulfamat (TT)* 5 %, 5 ml dung dịch *N-(1-naphthyl) ethylendiamin dihydroclorid (TT)* 0,1 % và 1 ml *ethanol 96 % (TT)*. Chuyển từng dung dịch thu được sang bình định mức 50 ml và thêm nước đến vạch, để yên 30 min.

Đo độ hấp thụ của các dung dịch đối chiếu ở 556 nm và thiết lập đường chuẩn.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử ở 556 nm, xác định nồng độ của cloroanilin trong dung dịch thử dựa vào đường chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Bảo quản các dung dịch ở nhiệt độ không quá 12 °C.

Pha động A: Dung dịch acid trifluoroacetic 0,1 % (tt/tt) trong acetonitril - dung dịch acid trifluoroacetic 0,1 % (tt/tt) trong nước (20 : 80).

https://trungtamthuoc.com/

Pha động B: Dung dịch acid trifluoroacetic 0,1 % (tt/tt) trong acetonitril - dung dịch acid trifluoroacetic 0,1 % (tt/tt) trong nước (90 : 10).

Dung dịch thử: Pha loãng 1,0 ml dung dịch chế phẩm thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg clorhexidin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B, F, G, H, I, J, K, L, N và O) trong 1,0 ml pha động A.

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

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: 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	100	0
2 - 32	100 → 80	0 → 20
32 - 37	80	20
37 - 47	80 → 70	20 → 30
47 - 54	70	30

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo clorhexidin 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, F, G, H, I, J, K, L, N và O.

Thời gian lưu tương đối so với clorhexidin (thời gian lưu khoảng 35 min): Tạp chất L khoảng 0,23; tạp chất Q khoảng 0,24; tạp chất G khoảng 0,25; tạp chất N khoảng 0,35; tạp chất B khoảng 0,36; tạp chất F khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 0,6; tạp chất H khoảng 0,85; tạp chất O khoảng 0,90; tạp chất I khoảng 0,91; tạp chất J khoảng 0,96; tạp chất K khoảng 1,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất L và pic của tạp chất G ít nhất là 3,0; tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,0; 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 tạp chất N.

Giới hạn:

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

Tạp chất H: Diện tích pic tạp chất H 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 A, J, K: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

Tổng diện tích pic của tạp chất I và O không được lớn hơn 0,4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

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

Tạp chất B, F, L, Q: 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) (0,2 %).

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) (0,1 %).

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) (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: N^1-(4-clorophenyl)-N^3-[6-[(*N*-cyanocarbamimidoyl) amino]hexyl]imidodicarbonimidic diamid.

Tạp chất B: *N*-[*N*-[6-[[*N*-[*N*-(4-clorophenyl)carbamimidoyl] carbamimidoyl]amino]hexyl]carbamimidoyl]ure.

Tạp chất E: *N*-(4-clorophenyl)guanidin.

Tạp chất F: *N*-(4-clorophenyl)ure.

Tạp chất G: N^1-(6-aminohexyl)-N^3-(4-clorophenyl)imidodicarbonimidic diamid.

Tạp chất H: N^1,$N^{1\prime}$-[azanediylbis(carbonimidoylazanediylhexan-6,1-diyl)]bis[N^3-(4-clorophenyl)imidodicarbonimidic diamid].

Tạp chất I: Chưa biết cấu trúc.

Tạp chất J: 1-(4-clorophenyl)-5-[6-[[4-[(4-clorophenyl)amino]-6-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-1,2,3,4,5-pentahydroxypentyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]hexyl]biguanid.

Tạp chất K: *N*-(4-clorophenyl)-*N'*-[*N*-[6-[[*N*-[*N*-(4-clorophenyl) carbamimidoyl]carbamimidoyl]amino]hexyl]carbamimidoyl]ure.

Tạp chất L: (5*R*,6*S*)-2-[(4-clorophenyl)amino]-5-hydroxy-6-[(1*R*,2*R*)-1,2,3-trihydroxypropyl]-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazin-4-on.

Tạp chất M: N^1-[6-[[*N*-[*N*-(4-clorophenyl)carbamimidoyl]carbamimidoyl]amino]hexyl]-N^3-phenylimidodicarbonimidic diamid.

Tạp chất N: N^1-[6-(carbamimidoylamino)hexyl]-N^3-(4-clorophenyl)imidodicarbonimidic diamid.

Tạp chất O: N^1-[6-[[*N*-[*N*-(2-clorophenyl)carbamimidoyl]carbamimidoyl]amino]hexyl]-N^3-(4-clorophenyl)imidodi carbonimidic diamid.

Tạp chất P: 4-Cloroanilin.

Tạp chất Q: Chưa biết cấu trúc.

Định lượng

Xác định khối lượng riêng (g/ml) của chế phẩm (Phụ lục 6.5).

https://trungtamthuoc.com/

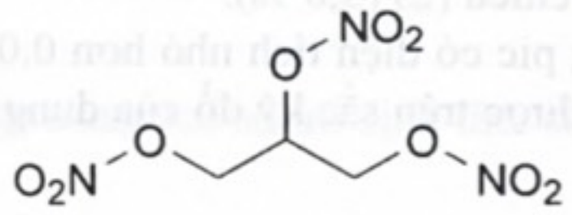
Cân 1,00 g chế phẩm vào cốc có mỏ dung tích 250 ml và thêm 50 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).
1 ml *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 22,44 mg $C_{34}H_{54}Cl_2N_{10}O_{14}$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Sát trùng.

Chế phẩm
Dung dịch rửa, dung dịch súc miệng, gel hỗn hợp clorhexidin và lidocain.

DUNG DỊCH GLYCERYL TRINITRAT



$C_3H_5N_3O_9$ P.t.l: 227,1

Dung dịch glyceryl trinitrat là dung dịch có chứa từ 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. Glyceryl trinitrat nguyên chất thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol, có thể trộn lẫn với aceton.
Chú ý: Để thực hiện các phép thử, 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 trên cách thủy với dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) trong 5 min.

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 glyceryl trinitrat chuẩn.
Chuẩn bị mẫu bằng cách nhỏ 50 µl dung dịch chế phẩm đã pha loãng nếu cần bằng *ethanol (TT)* để được dung dịch 1 % (kl/tt) glyceryl trinitrat, lên đĩa nén kali bromid. Bay hơi dung môi trong chân không.
B. Phương pháp 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 bằng *aceton (TT)*.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,05 ml dung dịch glyceryl trinitrat chuẩn thành 1 ml bằng *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 - hồ 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 có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
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 % bằng *ethanol (TT)*, nếu cần. Dung dịch thu được phải không được có màu đậm hơn màu của dung dịch màu mẫu V_7 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất A (nitrat vô cơ)
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Acid acetic băng - aceton - toluen (15 : 30 : 60).
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 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 hơn 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 - hồ 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 (0,5 % hàm lượng glyceryl trinitrat, tính theo kali nitrat).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Nước dùng cho sắc ký.
Pha động B: Acetonitril (TT_1).
Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 5,0 mg glyceryl trinitrat trong *nước dùng cho sắc ký* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

https://trungtamthuoc.com/

Chú ý: Với dung dịch glyceryl trinitrat có nồng độ lớn hơn 1 % (kl/kl), pha loãng thành dung dịch có nồng độ 1 % bằng *ethanol (TT)* trước khi pha loãng bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *nước dùng cho sắc ký*.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 25 µl glyceryl trinitrat chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất B, C, D và E) thành 0,5 ml bằng *nước dùng cho sắc ký*.

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).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 210 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 - 2	90	10
2 - 10	90 → 50	10 → 50
10 - 20	50	50

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo glyceryl trinitrat 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 E.

Thời gian lưu tương đối so với glyceryl trinitrat (thời gian lưu khoảng 15,5 min): Tạp chất C khoảng 0,19; tạp chất B khoảng 0,21; tạp chất E khoảng 0,63; tạp chất D khoảng 0,65.

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 B ít nhất là 1,5; độ phân giải giữa pic của tạp chất E và pic của tạp chất D ít nhất là 1,5.

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

Giới hạn:

Tạp chất B, C, D, E: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,5 %.

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

Tổng các tạp chất: Không được quá 1,5 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất B: (2*RS*)-2,3-dihydroxypropyl nitrat.

Tạp chất C: 2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl nitrat.

Tạp chất D: (2*RS*)-3-hydroxypropan-1,2-diyl dinitrat.

Tạp chất E: 2-hydroxypropan-1,3-diyl dinitrat.

Định lượng

Dung dịch thử: Lấy chính xác một lượng dung dịch chế phẩm tương ứng với khoảng 1,0 mg glyceryl trinitrat vào trong bình định mức dung tích 250,0 ml, thêm *methanol (TT)* tới vạch.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 70,0 mg *natri nitrit (TT)* trong *methanol (TT)* trong bình định mức dung tích 250,0 ml, thêm *methanol (TT)* tới vạch. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được 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 50,0 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)* 0,1 %, 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 hàm lượng phần trăm của glyceryl trinitrat trong chế phẩm bằng công thức:

$$\frac{A_T \times m_s \times C}{A_R \times m_T \times 60,8}$$

Trong đó:

A_T là độ hấp thụ của dung dịch thử.

m_s là khối lượng cân của natri nitrit (mg).

C là hàm lượng phần trăm natri nitrit được sử dụng làm chất đối chiếu.

A_R là độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

m_T là khối lượng cân của chế phẩm (mg).

Bảo quản

Bảo quản các dung dịch loãng (1 % kl/kl) 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.

Nhãn

Phải ghi hàm lượng của glyceryl trinitrat.

Loại thuốc

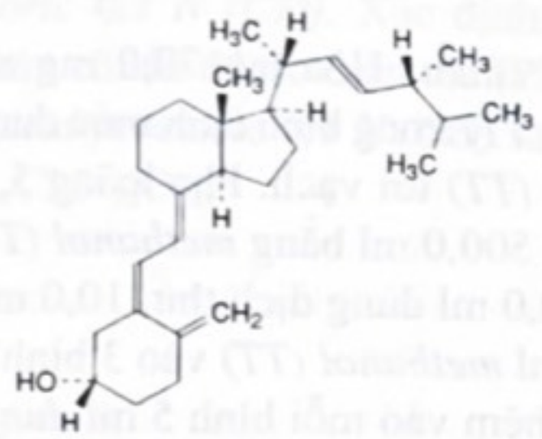
Thuốc giãn mạch.

Chế phẩm

Viên nén.

https://trungtamthuoc.com/

ERGOCALCIFEROL
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 102,0 % $C_{28}H_{44}O$. Có thể chứa chất chống oxy hóa thích hợp.

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. Các tác dụng của thuốc là do cả 2 thành phần tạo nên.

1 mg ergocalciferol tương đương với 40 000 IU hoạt tính chống còi xương (vitamin D) ở chuột.

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. Dung dịch trong dung môi bay hơi không bền nên cần dùng ngay.

Thực tế không tan trong nước dễ tan trong ethanol 96 % và methanol, tan trong dầu béo.

Định tính

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

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 96 % không có aldehyd (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi, đo trong vòng 30 min sau khi pha.

Tạp chất khử

Không được quá 20 phần triệu.

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *ethanol 96 % không có aldehyd (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Thêm 0,5 ml dung dịch *xanh tetrazolium (TT)* 0,5 % trong *ethanol 96 % không có aldehyd (TT)* 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 (TT)* trong 1 ml *ethanol 96 % 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 96 % 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.

Tạp chất B

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành càng nhanh càng tốt, tránh ánh sáng trực tiếp và không khí.

Pha động: Methanol (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan, không làm nóng, 25,0 mg chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan, không làm nóng, 5,0 mg ergosterol chuẩn (tạp chất B) trong *methanol (TT)* 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 *methanol (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: 25 °C.

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:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của ergocalciferol.

Thời gian lưu tương đối so với ergocalciferol (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất B khoảng 1,6.

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 (0,2 %).

Ghi chú:

Tạp chất B: (22*E*)-ergosta-5,7,22-trien-3β-ol (ergosterol).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành càng nhanh càng tốt, tránh ánh sáng trực tiếp và không khí.

Pha động: *Methanol - acetonitril* (10 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 15,0 mg chế phẩm 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 (1): Hòa tan 5 mg ergocalciferol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, F và G) trong 10 ml pha động. Đun nóng trong cách thủy ở 90 °C, dưới sinh hàn hồi lưu trong 45 min và để nguội (tạo thành pre-ergocalciferol). Pha loãng 3 ml dung dịch thu được thành 25 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 15,0 mg ergocalciferol 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 (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử

https://trungtamthuoc.com/

thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) 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 end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Nhiệt độ cột: 25 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 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), (3) và (4).
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của ergocalciferol.
Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo ergocalciferol 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, F, G và pre-ergocalciferol.
Thời gian lưu tương đối so với ergocalciferol (thời gian lưu khoảng 13 min): Tạp chất F khoảng 0,6; tạp chất A khoảng 0,8; pre-ergocalciferol khoảng 0,9; tạp chất G 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 A và pre-ergocalciferol ít nhất là 2,0; độ phân giải giữa pic của pre-ergocalciferol và ergocalciferol ít nhất là 2,5.
Tính hàm lượng phần trăm của các tạp chất A, F và G dựa vào nồng độ của ergocalciferol trong dung dịch đối chiếu (3). Tính hàm lượng phần trăm của các tạp chất khác trừ các tạp chất A, F và G dựa vào nồng độ của ergocalciferol trong dung dịch đối chiếu (4).
Giới hạn:
Tạp chất G: Không được quá 1,5 %.
Tạp chất A, F: Không được quá 0,5 %.
Tạp chất khác: Không được quá 0,10 %.
Tổng tạp: Không được quá 2,0 %.
Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,05 %; bỏ qua pic của pre-ergocalciferol hoặc pic của chất chống oxy hóa.
Ghi chú:
Tạp chất A: ((3*S*,5*E*,7*E*,22*E*)-9,10-secoergosta-5,7,10(19),22-tetraen-3-ol (*trans*-vitamin D_2).
Tạp chất B: (22*E*)-ergosta-5,7,22-trien-3β-ol (ergosterol).
Tạp chất C: (22*E*)-9β,10α-ergosta-5,7,22-trien-3β-ol (lumisterol$_2$).
Tạp chất D: (3*S*,6*E*,22*E*)-9,10-secoergosta-5(10),6,8(14),22-tetraen-3-ol (iso-tachysterol$_2$).
Tạp chất E: (3*S*,6*E*,22*E*)-9,10-secoergosta-5(10),6,8,22-tetraen-3-ol (tachysterol$_2$).
Tạp chất F: (3*S*,5*Z*,7*E*,22*E*)-9,10-secoergosta-5,7,10(19),22,24(24^1)-pentaen-3-ol.
Tạp chất G: (3*S*,5*Z*,7*E*)-9,10-secoergosta-5,7,10(19)-trien-3-ol (vitamin D_4).

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). Điều kiện sắc ký được mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2).
Tính hàm lượng phần trăm của $C_{28}H_{44}O$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và hàm lượng của $C_{28}H_{44}O$ trong ergocalciferol chuẩn, nếu cần sử dụng cả diện tích pic của pre-ergocalciferol.

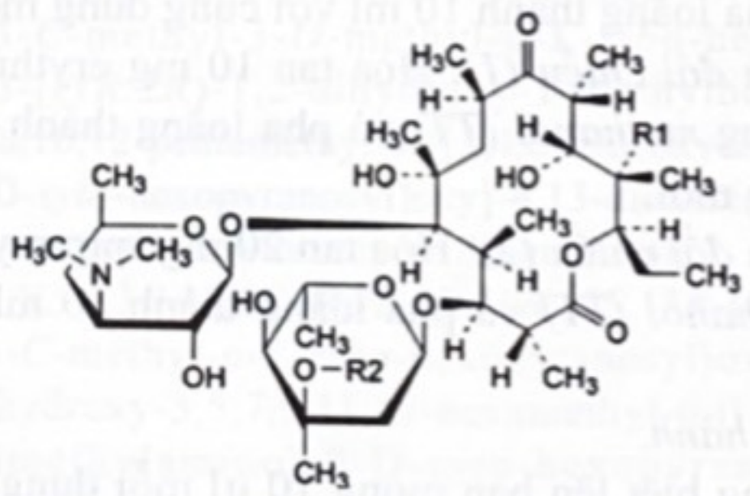
Bảo quản
Ergocalciferol cần được bảo quản trong đồ đựng kín chứa khí trơ, tránh ánh sáng và để ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C, lượng thuốc khi đã mở nắp đồ đựng ra cần được sử dụng ngay.

Nhãn
Phải ghi tên và nồng độ của chất chống oxy hóa nếu có.

Loại thuốc
Vitamin D.

Chế phẩm
Viên nén.

ERYTHROMYCIN



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-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).

Hàm lượng
Tổng hàm lượng của erythromycin A, erythromycin B và erythromycin C từ 93,0 % đến 102,0 %, tính theo chế

https://trungtamthuoc.com/

phẩm khan.
Erythromycin B: Không quá 5,0 %, tính theo chế phẩm khan.
Erythromycin C: Không quá 5,0 %, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hay hơi vàng hoặc tinh thể không màu hay màu hơi vàng, hơi hút ẩm. Đa hình.
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.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của erythromycin A 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 0,67 kPa 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).

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 phosphat pH 7,0 (TT_7) - acetonitril (TT_1) - nước* (5 : 35 : 60).
Pha động B: *Dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT_7) - acetonitril (TT_1) - nước* (5 : 50 : 45).
Dung dịch A: Hòa tan 11,5 g *dikali hydrophosphat (TT)* trong 900 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 8,0 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.
Hỗn hợp dung môi: Methanol - dung dịch A (40 : 60).
Dung dịch thử: Hòa tan 40,0 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 40,0 mg erythromycin A chuẩn trong hỗn hợp dung môi 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 hỗn hợp dung môi 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) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 4 mg erythromycin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B, C, D, E, F, H và L) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 1,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 4 mg erythromycin chuẩn dùng để định tính pic tạp chất M trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 1,0 ml với cùng dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped polar-embedded octadecylsilyl amorphous organo-silica polymer* (3,5 µm).
Nhiệt độ cột: 65 °C, có thể phải làm nóng pha động trước khi vào cột, ví dụ đưa thêm khoảng 30 cm đường dẫn vào trong buồng điều nhiệt.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.
Nhiệt độ buồng để mẫu: 4 °C.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 100 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	100	0
t_R - (t_R + 2)	100 → 0	0 → 100
(t_R + 2) - (t_R + 15)	0	100

t_R là thời gian lưu của erythromycin B, xác định bằng cách tiêm 10 µl dung dịch đối chiếu (2) và tiến hành sắc ký bằng pha động A.
Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo erythromycin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất A, B, C, D, E, F, H và L; sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo erythromycin chuẩn dùng để định tính pic tạp chất M và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) để xác định pic của tạp chất M; sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B và C.
Thời gian lưu tương đối so với erythromycin A (thời gian lưu

https://trungtamthuoc.com/

khoảng 23 min): Tạp chất H khoảng 0,3; tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,5; erythromycin C khoảng 0,55; tạp chất M khoảng 0,58; tạp chất L khoảng 0,63; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,61; erythromycin B khoảng 1,75; tạp chất F khoảng 1,81; tạp chất E khoảng 2,3.

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 B và pic của erythromycin C ít nhất là 1,2.

Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,5; 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 erythromycin B.

Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,0; trong đó Hp là chiều cao đỉnh pic tạp chất C so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất C và pic erythromycin A.

Nếu cần điều chỉnh nồng độ của *acetonitril (TT_1)* trong các pha động và/hoặc điều chỉnh chương trình gradient pha động để đạt được yêu cầu tách.

Tính hàm lượng phần trăm của các tạp chất dựa vào nồng độ của erythromycin A trong dung dịch đối chiếu (3). Nhân diện tích pic các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất D là 2; tạp chất E là 0,08; tạp chất F là 0,08; tạp chất L là 0,11.

Giới hạn:

Tạp chất C: Không được quá 3,0 %.

Tạp chất A, B: Với mỗi tạp chất, không được quá 2,0 %.

Tạp chất D, E, F, H, M: Với mỗi tạp chất, không được quá 1,0 %.

Tạp chất L: Không được quá 0,4 %.

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,4 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 7,0 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,2 %; 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*-demethylerythromycin 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*,16a*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′-pyrane]-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).

Tạp chất H: (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 *N*-oxid (erythromycin A 3″-*N*-oxid).

Tạp chất I: (1*S*,4*S*,5*R*,8*R*,9*S*,10*S*,11*R*,12*R*,14*R*)-5-ethyl-9-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}]hexadec-2-en-7-on (erythralosamin).

Tạp chất J: (1*RS*,2*R*,3*R*,6*R*,7*S*,8*S*,9*R*,10*R*,12*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]-1-hydroxy-2,6,8,10,12-pentamethyl-9-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]-4,13-dioxabicyclo[8.2.1]tridecan-5-on (pseudoerythromycin A hemiketal).

Tạp chất K: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*S*,13*R*,14*R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12-dihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion (erythromycin D).

Tạp chất L: (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-(formylmethylamino)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion (3″-*N*-demethyl-3″-*N*-formyl erythromycin A).

Tạp chất M: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*S*,13*R*,14*R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12-dihydroxy-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 G).

Tạp chất N: (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*S*,13*R*,14*R*)-14-ethyl-4,6,7,12-tetrahydroxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyloxacyclotetradecan-2,10-dion (erythronolid B).

Thiocyanat

Không được quá 0,3 %.

https://trungtamthuoc.com/

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 (TT)* 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 (TT)* 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 (TT)* 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 g 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 (TT)* 10 % trong *methanol khan (TT)* 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.

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

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Hệ số đối xứng của pic erythromycin A không được quá 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic erythromycin A thu được sau 6 lần tiêm lặp lại không được quá 1,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm 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 phần trăm 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 đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

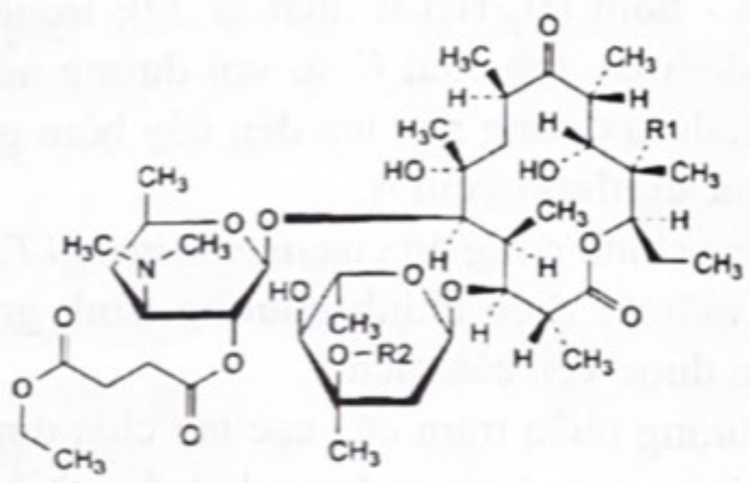
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm

Viên nén, nang, viên bao, thuốc tiêm, thuốc mỡ tra mắt, dung dịch bôi ngoài, kem bôi ngoài.

ERYTHROMYCIN ETHYL SUCCINAT



Thành phần	Công thức phân tử	R_1	R_2	P.t.l
Erythromycin A ethylsuccinat	$C_{43}H_{75}NO_{16}$	OH	CH_3	862
Erythromycin B ethylsuccinat	$C_{43}H_{75}NO_{15}$	H	CH_3	846
Erythromycin C ethylsuccinat	$C_{42}H_{73}NO_{16}$	OH	H	848

Erythromycin ethyl succinat là một hỗn hợp của các ester ethylsuccinat của erythromycin, 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*-hexopy-ranosyl) oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11, 13-hexa methyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-2-*O*-(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy] oxacyclotetradecan-2,10-dion (erythromycin A 2"-(ethyl-succinat)).

Sản phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men được tạo thành từ chủng *Streptomyces erythreus*.

Hàm lượng

Tổng hàm lượng erythromycin A, erythromycin B và erythromycin C dưới dạng ethylsuccinat: Từ 93,0 % đến 102 %, tính theo chế phẩm khan.

Erythromycin B ethylsuccinat: Không được quá 5,0 % tính theo chế phẩm khan.

Erythromycin C ethylsuccinat: Không được quá 5,0 % tính theo chế phẩm khan.

https://trungtamthuoc.com/

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như 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.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Lấy 50 ml dung dịch *dikali hydrophosphat (TT)* 3,5 % đã được điều chỉnh đến pH 8,0 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)*, thêm 400 ml *nước dùng cho sắc ký (TT)*, 165 ml *2-methyl-2-propanol (TT)* và 30 ml *acetonitril* (TT_1), pha loãng thành 1000 ml bằng *nước dùng cho sắc ký (TT)*.

Dung dịch thủy phân: Dung dịch *dikali hydrophosphat (TT)* 2,0 % được điều chỉnh đến pH 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 bằng 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 bằng 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 là *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 cách thủy).

Detector quang phổ tử ngoại đặt 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, các dung dịch đối chiếu (1), (3), (4) và (5).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của erythromycin A, lấy tích phân sau khi xuất hiện pic của dung dịch thủy phân.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) để xác định pic của tạp chất E và F.

Thời gian lưu tương đối so với erythromycin A (thời gian lưu khoảng 15 min): pic dung dịch thủy phân nhỏ hơn 0,3; tạp chất B khoảng 0,45; erythromycin C khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất G khoảng 1,3; tạp chất D khoảng 1,4; tạp chất F khoảng 1,5; erythromycin B khoảng 1,8 và tạp chất E 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.

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.

Giới hạn:

Các tạp chất: Với mỗi tạp chất, 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 chất 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 %).

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]oxacyclote-tradecan-2,10-dion (3″-*N*-demethylerythromycin 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*,16a*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′-pyrane]-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-dioxabi cyclo[10.2.1]pentadec-1(14)-en-7-on (erythromycin A enol ether).

https://trungtamthuoc.com/

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).

Tạp chất G: (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-[(4-ethoxy-4-oxobutanoyl)methylamino]-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion (3″-*N*-demethyl-3″-*N*-(ethoxysuccinyl)erythromycin A).

Erythromycin tự do

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn 35 thể tích *acetonitril (TT_l)* với 65 thể tích dung dịch có chứa 0,34 % *kali dihydrophosphat (TT)* và 0,20 % *triethylamin (TT)* đã được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *acetonitril (TT_l)* và 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_l)* 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 *acetonitril (TT_l)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 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 195 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu với thời gian rửa giải gấp 2 lần thời gian lưu của erythromycin A (thời gian lưu khoảng 8 min). Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian rửa giải gấp 2 lần thời gian lưu của erythromycin ethyl succinat (thời gian lưu khoảng 24 min).

Giới hạn: Diện tích pic của erythromycin tự do 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 (6,0 %).

Nước

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 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). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng, trừ dung dịch thử.

Pha động A: Dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT_7) - acetonitril (TT_l) - nước dùng cho sắc ký (5 : 35 : 60).

Pha động B: Dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT_7) - acetonitril (TT_l) - nước dùng cho sắc ký (5 : 50 : 45).

Dung dịch A (Dung dịch thủy phân): Hòa tan 11,5 g *dikali hydrophosphat (TT)* trong 900 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 8,0 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 %* (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.

Dung dịch thử: Hòa tan 11,5 mg chế phẩm trong 2,5 ml *methanol (TT)*, thêm 2 ml dung dịch A, trộn đều và để yên ở nhiệt độ phòng ít nhất 12 h. Pha loãng thành 5,0 ml bằng dung dịch A.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40,0 mg erythromycin A chuẩn trong 10,0 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml bằng dung dịch A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg erythromycin B chuẩn và 10,0 mg erythromycin C chuẩn trong 50,0 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng dung dịch A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped polar-embedded octadecylsilyl amorphous organosilica polymer* (3,5 µm).

Nhiệt độ cột: 65 °C, có thể phải làm nóng pha động trước khi vào cột, ví dụ đưa thêm khoảng 30 cm đường dẫn vào trong buồng điều nhiệt.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 210 nm.

Nhiệt độ buồng để mẫu: 4 °C.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 200 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	100	0
t_R - (t_R + 2)	100 → 0	0 → 100
(t_R + 2) - (t_R + 15)	0	100

t_R là thời gian lưu của erythromycin B, xác định bằng cách tiêm 20 µl dung dịch đối chiếu (2) và tiến hành sắc ký bằng pha động A.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng của pic erythromycin A không quá 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic erythromycin A từ 6 lần tiêm lặp lại không được quá 1,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của erythromycin A ($C_{37}H_{67}NO_{13}$) dựa vào sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng phần trăm của erythromycin B ($C_{37}H_{67}NO_{12}$) và erythromycin C ($C_{36}H_{65}NO_{13}$) dựa vào sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Tính kết quả erythromycin A ethylsuccinat, erythromycin B ethylsuccinat, erythromycin C ethylsuccinat bằng cách nhân hàm lượng phần trăm của erythromycin A với 1,1744;

https://trungtamthuoc.com/

của erythromycin B với 1,1783; của erythromycin C với 1,1777.

Tính tổng hàm lượng của các erythromycin ethylsuccinat bằng tổng các erythromycin A, B và C dưới dạng ethylsuccinat đã tính ở trên.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

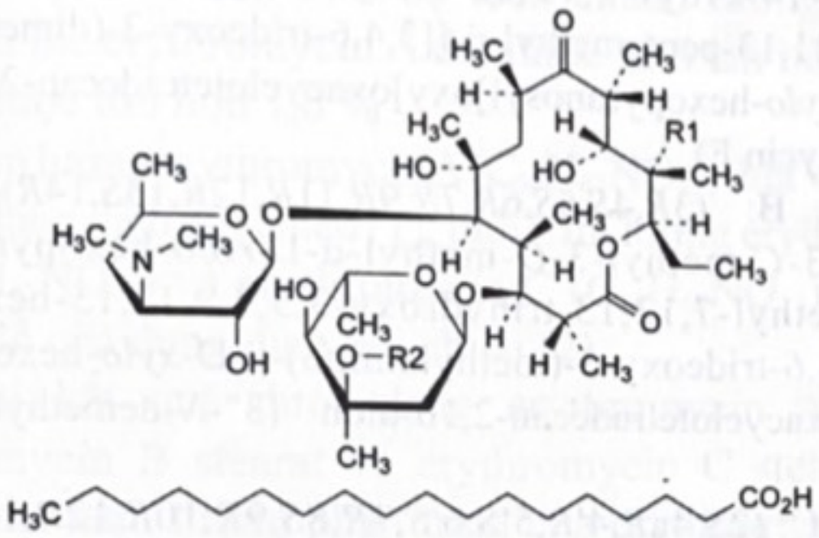
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm

Hỗn dịch uống, viên nén.

ERYTHROMYCIN STEARAT



Erythromycin (Stearat)	Công thức	R1	R2	P.t.l
A	$C_{55}H_{103}NO_{15}$	OH	CH_3	1018
B	$C_{55}H_{103}NO_{14}$	H	CH_3	1002
C	$C_{54}H_{101}NO_{15}$	OH	H	1004

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*-hexo-pyranosyl)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 stearat, erythromycin B stearat và erythromycin C stearat phải từ 79,0 % đến 102,0 % (tính theo chế phẩm khan).

Erythromycin B stearat: Không được quá 5,0 % (tính theo chế phẩm khan).

Erythromycin C stearat: Không được quá 5,0 % (tính theo chế phẩm khan).

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

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.

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). Chuẩn bị các dung dịch thử và dung dịch đối chiếu ngay trước khi dùng.

Pha động A: *Dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT_7) - acetonitril (TT_1) - nước* (5 : 35 : 60).

Pha động B: *Dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT_7) - nước - acetonitril (TT_1)* (5 : 45 : 50).

Dung dịch A: Hòa tan 11,5 g *dikali hydrophosphat (TT)* trong 900 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 8,0 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.

Hỗn hợp dung môi: Methanol - dung dịch A (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 55,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Ly tâm và dùng phần dung dịch trong.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40,0 mg erythromycin A chuẩn trong hỗn hợp dung môi 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 hỗn hợp dung môi 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) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 4 mg hỗn hợp erythromycin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B, C, D, E, F, H và L) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 1,0 ml với cùng dung môi.

https://trungtamthuoc.com/

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 4 mg erythromycin stearat chuẩn dùng để định tính tạp chất S trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 1,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped polar-embedded octadecylsilyl amorphous organo silica polymer* (3,5 µm).

Nhiệt độ cột: 65 °C, có thể phải làm nóng pha động trước bằng cách để 30 cm ống dẫn pha động vào trong buồng điều nhiệt.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu tự động: 4 °C.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 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	100	0
t_R - (t_R+2)	100 → 0	0 → 100
(t_R+2) - (t_R+15)	0	100

t_R là thời gian lưu của erythromycin B được xác định khi tiêm 10 µl dung dịch đối chiếu (2) và rửa giải bằng pha động A.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo erythromycin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất A, B, C, D, E, F và L. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo erythromycin stearat chuẩn dùng để định tính tạp chất S và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) để xác định pic của tạp chất S. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của erythromycin B và C.

Thời gian lưu tương đối so với erythromycin A (khoảng 23 min) là: Tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,5; erythromycin C khoảng 0,55; tạp chất L khoảng 0,63; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,61; erythromycin B khoảng 1,75; tạp chất F khoảng 1,81; tạp chất S khoảng 2,1; và tạp chất E khoảng 2,3.

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 B với pic của erythromycin C ít nhất là 1,2; tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,5, trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất F so với đường nền và Hv là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất F và pic erythromycin B; tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,0, trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất C so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất C và pic erythromycin A. Nếu cần, điều chỉnh nồng độ *acetonitril* (TT_1) trong pha động hoặc/và trong chương trình dung môi để đạt yêu cầu trên.

Tính hàm lượng mỗi tạp chất dựa vào nồng độ của erythromycin A trong dung dịch đối chiếu (3) và nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất D là 2; tạp chất E là 0,08; tạp chất F là 0,08; tạp chất L là 0,11.

Giới hạn:

Tạp chất C: Không được quá 3,0 %.

Tạp chất A, B: Với mỗi tạp chất, không được quá 2,0 %.

Tạp chất D, E, F, S: Với mỗi tạp chất, không được quá 1,0 %.

Tạp chất L: Không được quá 0,4 %.

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,4 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 7,0 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,2 %; 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*-demethylerythromycin 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*,16a*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]hexadeca hydrospiro[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).

Tạp chất L: (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-(formylmethylamino)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2,10-dion(3″-*N*-demethyl-3″-*N*-formylerythromycin A).

Tạp chất S: Chưa biết cấu trúc.

https://trungtamthuoc.com/

Nước
Không được quá 4,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,300 g chế phẩm, dung môi hòa tan là dung dịch 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) với pha động và 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: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), hệ số đối xứng của pic erythromycin A không được lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic erythromycin A thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %.
Tính hàm lượng erythromycin A ($C_{37}H_{67}NO_{13}$) dựa vào sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), tính hàm lượng erythromycin B ($C_{37}H_{67}NO_{12}$) và erythromycin C ($C_{36}H_{65}NO_{13}$) dựa vào sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).
Biểu thị kết quả dưới dạng erythromycin A stearat, erythromycin B stearat và erythromycin C stearat bằng cách nhân hàm lượng phần trăm của erythromycin A với 1,3869; erythromycin B với 1,3955 và erythromycin C với 1,3944.
Tính hàm lượng phần trăm của erythromycin stearat bằng tổng hàm lượng phần trăm của erythromycin A stearat, erythromycin B stearat và erythromycin C stearat tính được ở trên.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm
Viên nén.

ETHYLCELULOSE

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. Có thể chứa chất chống oxy hóa thích hợp.

Tính chất
Bột cốm hay bột màu trắng hoặc trắng ngà. 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. Dịch chứa ethylcelulose có thể đục nhẹ.

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 ethylcelulose chuẩn. Hòa tan 40 mg chế phẩm trong 1 ml *methylen clorid (TT)*. Trải 2 giọt dung dịch này vào giữa hai đĩa natri clorid, bỏ một tấm ra để bay hơi dung môi và tiến hành đo.
B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu giới hạn hàm lượng trong mục Định 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 số 40. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphthalein (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 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 (TT)* 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.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).

https://trungtamthuoc.com/

(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: Lấy 10 ml *o-xylen (TT)*, thêm 0,5 ml *octan (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *o-xylen (TT)*.
Dung dịch thử: Lấy 30,0 mg chế phẩm (đã làm khô), thêm 60 mg *acid adipic (TT)* vào lọ phản ứng thành dày, dung tích 5 ml có nắp đậy kiểu septum chịu áp suất. Thêm cẩn thận 2,0 ml dung dịch chuẩn nội và 1,0 ml *acid hydriodic (TT)*, ngay lập tức đậy chặt lọ và cân chính xác khối lượng (khối lượng trước khi đun). Không lắc lọ phản ứng bằng tay trước khi đun, đặt lọ vào một tủ sấy hoặc lò đun thích hợp có bộ phận điều chỉnh nhiệt độ sao cho duy trì nhiệt độ trong lọ ở (115 ± 2) °C trong 70 min. Để nguội và cân lại (khối lượng sau khi đun). Nếu khối lượng hai lần cân (trước khi đun và sau khi đun) khác nhau quá 10 mg thì bỏ hỗn hợp và làm lại. Sau khi tách lớp, dùng bơm kim tiêm đã được làm lạnh xuyên qua nắp lọ phản ứng để lấy một thể tích vừa đủ của lớp trên làm dung dịch thử.
Dung dịch chuẩn: Lấy 60 mg *acid adipic (TT)* và 2,00 ml dung dịch chuẩn nội vào lọ phản ứng dung tích 5 ml khác, thêm 1,0 ml *acid hydriodic (TT)*. Đậy chặt lọ ngay và cân chính xác khối lượng. Sau đó tiêm 25 µl *iodoethan (TT)* vào lọ, cân lại lọ và lắc đều. Để cho tách lớp, dùng bơm kim tiêm đã được làm lạnh xuyên qua nắp lọ phản ứng để lấy một thể tích vừa đủ của lớp trên làm dung dịch chuẩn.
Điều kiện sắc ký:
Cột silica nung chảy (30 m × 0,53 mm) được phủ pha tĩnh *poly(dimethyl) siloxan (TT)*, lớp phim dày 3 µm.
Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký (TT)*.
Tốc độ dòng: 4,2 ml/min.
Tỷ lệ chia dòng là 1 : 40.
Detector: Ion hóa ngọn lửa.
Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 3	50
	3 - 8	50 → 100
	8 - 12	100 → 250
	12 - 20	250
Buồng tiêm		250
Detector		280

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn.
Thời gian lưu tương đối, so với octan (thời gian lưu khoảng 10 min), của iodoethan khoảng 0,6.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ phân giải giữa pic của iodoethan và octan ít nhất là 5,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính sau 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký riêng biệt với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hệ số đáp ứng (R) của iodoethan theo công thức sau:

$$(A_1 \times W_1 \times C)/(A_2 \times 100)$$

Trong đó:
A_1 là diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn;
A_2 là diện tích pic của iodoethan trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn;
W_1 là khối lượng của *iodoethan (TT)* trong dung dịch chuẩn (mg);
C là hàm lượng phần trăm của *iodoethan (TT)*.
Hàm lượng phần trăm (kl/kl) của nhóm ethoxy được tính bằng công thức sau:

$$(A_4 \times R \times M_1 \times 100)/(A_3 \times W_2 \times M_2)$$

Trong đó:
A_3 là diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử;
A_4 là diện tích pic iodoethan trên sắc ký đồ của dung dịch thử;
R là hệ số đáp ứng của iodoethan tính được ở trên;
M_1 là khối lượng phân tử của nhóm ethoxy (45,1);
M_2 là khối lượng phân tử của iodoethan (156,0);
W_2 là lượng mẫu thử (đã làm khô) trong dung dịch thử (mg).

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Nhãn

Trên nhãn quy định độ nhớt tính theo milipascal.giây cho dung dịch 5 % (kl/kl). Tên và hàm lượng chất chống oxy hóa đã thêm vào chế phẩm (nếu có).

Loại thuốc

Tá dược.

CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU

Các đặc tính về độ nhớt, mức độ thế nhóm ethoxy có thể liên quan đến việc sử dụng ethylcelulose làm tá dược kết dính và tạo phim và có thể được đưa vào tiêu chuẩn chất lượng.

https://trungtamthuoc.com/

VIÊN NÉN GIẢI PHÓNG KÉO DÀI FELODIPIN

Là viên nén giải phóng kéo dài chứa felodipin.

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 felodipin, $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 500 ml dung dịch chứa 1 % *polysorbat 80 (TT)* trong *nước*.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 1 h; 4 h; 8 h.

Cách tiến hành:

Tiến hành định lượng felodipin đã hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 6,9 g *natri dihydrophosphat (TT)* trong 400 ml *nước*, thêm 8,0 ml *dung dịch acid phosphoric 1 M (TT)* và pha loãng với *nước* vừa đủ 1000 ml.

Pha động: *Acetonitril - methanol - dung dịch đệm* (2 : 1 : 2).

Dung dịch thử: Sau mỗi thời gian hòa tan quy định, lấy ra 10 ml dịch hòa tan và lọc qua màng lọc 0,45 µm. Sau đó bổ sung thêm môi trường hòa tan vào cốc bằng với thể tích đã lấy ra.

Dung dịch chuẩn gốc: Cân chính xác khoảng 20 mg felodipin chuẩn, thêm *methanol (TT)*, siêu âm trong 2 min và để nguội. Thêm *methanol (TT)* vừa đủ 100,0 ml (nồng độ 0,2 mg/ml).

Dung dịch chuẩn: Pha loãng một thể tích thích hợp dung dịch chuẩn gốc bằng môi trường hòa tan tùy thuộc vào hàm lượng felodipin của viên theo *Bảng 1*:

Bảng 1 - Pha dung dịch chuẩn

Hàm lượng felodipin trên nhãn (mg)	**Thể tích dung dịch chuẩn gốc** (ml)	**Thể tích bình định mức** (ml)
10	10	100
5	5	100
2,5	2,5	100

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 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 40 µl.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số dung lượng (k′) không nhỏ hơn 5; số đĩa lý thuyết tính trên pic felodipin không nhỏ hơn 1500; hệ số đối xứng của pic felodipin không lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic felodipin từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Yêu cầu: Phần trăm felodipin ghi trên nhãn đã hòa tan ở mỗi thời điểm phải đáp ứng yêu cầu trong *Bảng 2*:

Bảng 2 - Phần trăm felodipin ghi trên nhãn đã hòa tan ở mỗi thời điểm

Thời gian (h)	**Lượng felodipin hòa tan**
1	5 % - 30 %
4	45 % - 70 %
8	Không dưới 80 %

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch đệm, điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng với bước sóng phát hiện là 254 nm.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,2 mg/ml tạp chất A chuẩn của felodipin trong *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,02 mg/ml tạp chất A chuẩn của felodipin.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 10,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Dung dịch chứa 2 mg/ml felodipin chuẩn trong *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng 15,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và 5,0 ml dung dịch đối chiếu (4) thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch thử: Cân ít nhất 10 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 felodipin vào bình định mức 100 ml. Thêm 40 ml *acetonitril (TT)* và 20 ml *methanol (TT)*, siêu âm 5 min. Thêm 30 ml dung dịch đệm, lắc cơ học 30 min, sau đó để nguội về nhiệt độ phòng rồi thêm dung dịch đệm đến vạch. Ly tâm dung dịch thu được ở tốc độ cao trong 15 min, lấy dịch trong và tiếp tục lọc qua màng lọc 0,5 µm, bỏ 4 ml dịch lọc đầu.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và (5).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5), độ phân giải giữa pic felodipin và pic tạp chất A của felodipin ít nhất là 1,5 và số đĩa lý thuyết tính trên pic felodipin không nhỏ hơn 1500 (thời gian lưu tương đối của tạp chất A của felodipin và felodipin lần lượt là 0,8 và 1,0).

Tính hàm lượng phần trăm tạp chất A trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch thử, trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) và nồng độ của tạp chất A chuẩn trong dung dịch đối chiếu (3).

https://trungtamthuoc.com/

Giới hạn: Tạp chất A không được quá 2,0 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril - methanol - dung dịch đệm* (2 : 1 : 2).

Dung dịch đệm: Dung dịch *natri dihydrophosphat (TT)* 6,9 mg/ml được điều chỉnh đến pH 3,0 ± 0,05 bằng *dung dịch acid phosphoric 1 M (TT)*.

Dung dịch chuẩn gốc: Dung dịch chứa 2 mg/ml felodipin chuẩn trong *methanol (TT)*.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,02 mg/ml felodipin.

Dung dịch thử: Cân ít nhất 10 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 felodipin vào bình định mức 100 ml. Thêm 40 ml *acetonitril (TT)* và 20 ml *methanol (TT)*, siêu âm 5 min. Thêm 30 ml dung dịch đệm, lắc cơ học 30 min, sau đó để nguội về nhiệt độ phòng rồi thêm dung dịch đệm đến vạch. Ly tâm dung dịch thu được ở tốc độ cao trong 15 min. Pha loãng 10,0 ml dịch trong thành 50,0 ml bằng pha động. Lọc qua màng lọc 0,5 µm, bỏ 4 ml dịch lọc đầu.

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 362 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 40 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic felodipin không nhỏ hơn 1500 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic felodipin từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm felodipin trong viên dựa vào diện tích felodipin trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$ của felodipin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

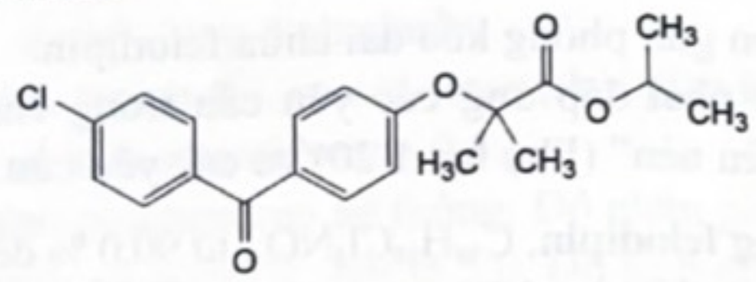
Loại thuốc

Điều trị tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

2,5 mg; 5 mg; 10 mg.

FENOFIBRAT



$C_{20}H_{21}ClO_4$ P.t.l: 360,8

Fenofibrat là 1-methylethyl 2-[4-(4-clorobenzoyl) phenoxy]-2-methylpropanoat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{20}H_{21}ClO_4$, 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_1)*. Dung dịch sẽ chuyển sang màu hồng khi thêm không quá 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*.

Tạp chất liên quan

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 × 4,0 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.

https://trungtamthuoc.com/

Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2).
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của fenofibrat.
Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A, B và G.
Thời gian lưu tương đối so với fenofibrat (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất A khoảng 0,34; tạp chất B khoảng 0,36; tạp chất G khoảng 1,35.
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: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử:
Tạp chất A, B: 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 (2) (0,15 %).
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 (2) (0,2 %).
Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic fenofibrat 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 fenofibrat 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 fenofibrat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
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-methylpropanoat.
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 100 phần triệu (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 100 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).
Dùng dung dịch S để thử.

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.

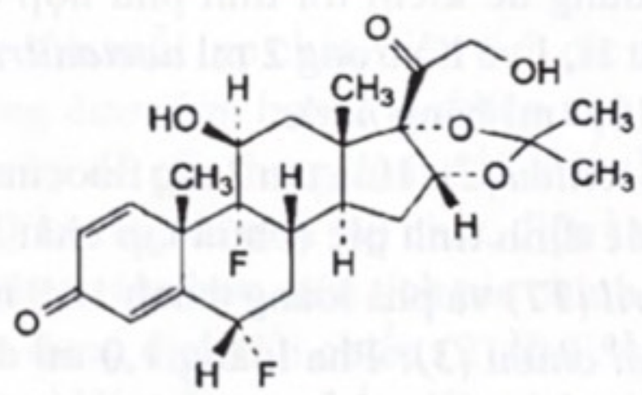
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký được mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).
Thể tích tiêm: 5 µl.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic fenofibrat thu được sau 6 lần tiêm lặp lại không được quá 1,0 %.
Tính hàm lượng phần trăm của $C_{20}H_{21}ClO_4$ 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 $C_{20}H_{21}ClO_4$ trong fenofibrat chuẩn.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Điều hòa lipid máu.

Chế phẩm
Viên nén, nang.

FLUOCINOLON ACETONID



$C_{24}H_{30}F_2O_6$ P.t.l: 452,5

Fluocinolon acetonid là 6α,9-difluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidendioxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_{24}H_{30}F_2O_6$, 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 khan, thực tế không tan trong nước và 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 fluocinolon acetonid chuẩn.

https://trungtamthuoc.com/

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 phổ của cắn mới.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải có thời gian lưu tương tự thời gian lưu của pic fluocinolon acetonid trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).

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 và chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Dung dịch đệm: Hòa tan 5,68 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* và 3,63 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong *nước*, và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

Pha động A: Acetonitril - dung dịch đệm (28 : 72).

Pha động B: Nước - acetonitril (40 : 60).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - nước (20 : 80).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong 20 ml *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.

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 fluocinolon acetonid chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất H, J và K) trong 2 ml *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2 mg fluocinolon acetonid chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất D và I) trong 2 ml *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng *nước*.

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 20,0 mg fluocinolon acetonid chuẩn trong 20 ml *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*. 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 238 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 40 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	100	0
2 - 42	100 → 0	0 → 100

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo fluocinolon acetonid 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 H, J và K. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo fluocinolon acetonid chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất D và I.

Thời gian lưu tương đối so với fluocinolon acetonid (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất D khoảng 0,8; tạp chất H khoảng 0,90; tạp chất I khoảng 0,94; tạp chất J khoảng 1,05; tạp chất K khoảng 1,2.

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 5,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất J so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất J và pic fluocinolon acetonid.

Để tính hàm lượng mỗi tạp chất, sử dụng nồng độ của fluocinolon acetonid trong dung dịch đối chiếu (3) và nhân diện tích pic của tạp chất K với hệ số hiệu chỉnh là 1,3.

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

Tạp chất K: Không được quá 0,3 %.

Tạp chất D, J: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tạp chất H, I: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.

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

Tổng các tạp chất: Không được quá 0,7 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất D: 6α,9-difluoro-11β-hydroxy-16α,17-(1-methylethy-lidendioxy)-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-al.

Tạp chất H: 9-fluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethy-lidendioxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion.

Tạp chất I: 6α,9-difluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidendioxy)pregna-1,4,14-trien-3,20-dion.

Tạp chất J: 6β,9-difluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidendioxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion.

Tạp chất K: 4,9-difluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidendioxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 3h).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký được mô tả trong phần Tạp chất liên quan với thay đổi như sau:

Tiến hành sắc ký 20 µl dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (4).

https://trungtamthuoc.com/

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{24}H_{30}F_2O_6$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng của $C_{24}H_{30}F_2O_6$ trong fluocinolon acetonid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

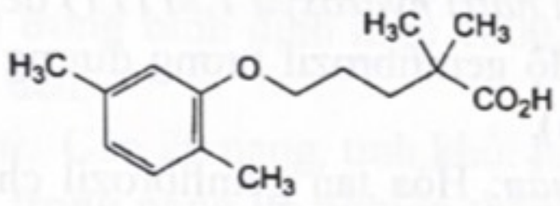
Loại thuốc

Thuốc chống viêm steroid.

Chế phẩm

Kem, thuốc mỡ.

GEMFIBROZIL



$C_{15}H_{22}O_3$ P.t.l: 250,3

Gemfibrozil là acid 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{15}H_{22}O_3$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh dạng sáp màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, rất tan trong methylen clorid, dễ tan trong ethanol 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 gemfibrozil chuẩn.

B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ: 58 °C đến 61 °C (Phụ lục 6.7).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 0,49 g *kali acetat (TT)* trong 400 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid phosphoric (TT)*, thêm 600 ml *acetonitril (TT)*.

Pha động B: *Acetonitril (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch gemfibrozil chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất C, D và E) trong *acetonitril (TT)* có nồng độ khoảng 0,1 mg/ml.

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.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg *2,5-dimethylphenol (TT)* (Tạp chất A) trong pha động A và pha loãng thành 10 ml bằng pha động A.

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 276 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 - 5	100	0
5 - 20	100 → 0	0 → 100
20 - 25	0	100

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo gemfibrozil chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất C, D và E. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với gemfibrozil (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 1,3; tạp chất D khoảng 1,5; tạp chất E khoảng 1,7; tạp chất I khoảng 2,0; tạp chất H khoảng 2,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của gemfibrozil và pic của tạp chất C ít nhất là 6,0; độ phân giải giữa pic của tạp chất D và pic của tạp chất E ít nhất là 2,0.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất A là 0,5; tạp chất D là 1,8; tạp chất E là 0,2; tạp chất H là 0,6.

Giới hạn:

Tạp chất E, I: 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 (2) (0,2 %).

Tạp chất A, D và H: 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 (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) (0,10 %).

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: 2,5-dimethylphenol (*p*-xylenol).

Tạp chất B: 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanamid.

Tạp chất C: 2-[3-(2-ethoxyethoxy)propoxy]-1,4-dimethylbenzen.

Tạp chất D: Acid 5-[3,6-dimethyl-2-(prop-1-enyl)phenoxy]-2,2-dimethylpentanoic.

Tạp chất E: Acid 5-[2,5-dimethyl-4-(prop-1-enyl)phenoxy]-2,2-dimethylpentanoic.

https://trungtamthuoc.com/

Tạp chất F: 1,4-dimethyl-2-(4-phenylbutoxy)benzen.
Tạp chất G: 1,4-dimethyl-2-(prop-2-enyloxy)benzen.
Tạp chất H: 1,3-bis(2,5-dimethylphenoxy)propan.
Tạp chất I: Methyl 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoat.

Nước
Không được quá 0,25 % (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 2,0 g chế phẩm. Sau khi làm ẩm, để yên 1 h trước khi đem đốt nóng.

Định lượng
Hòa tan khoảng 0,200 g chế phẩm trong 40 ml *methanol (TT)*. Thêm 10 ml *nước* và 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 25,03 mg $C_{15}H_{22}O_3$.

Bảo quản
Trong tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Điều hòa lipid máu.

Chế phẩm
Viên nén, nang.

NANG GEMFIBROZIL

Là nang cứng chứa gemfibrozil.
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 gemfibrozil, $C_{15}H_{22}O_3$, 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 100 mg gemfibrozil với 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, lọc và hứng dịch lọc vào một ống ly tâm dung tích 50 ml, acid hóa dịch lọc bằng *dung dịch acid sulfuric 1,5 M (TT)* đến khi tạo nhiều tủa. Ly tâm, bỏ dịch trong, rửa tủa bằng một lượng nhỏ *nước* và để khô trong không khí. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.1) của tủa thu được sau khi được làm khô bằng silica gel trong 4 h và phân tán trong kali bromid phải có các bước sóng hấp thụ cực đại giống với các bước sóng hấp thụ cực đại của phổ hồng ngoại của gemfibrozil chuẩn được chuẩn bị tương tự.
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 đệm phosphat 0,2 M pH 7,5* được pha như sau: Hòa tan 545 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 5 L *nước*, thêm 131 g *natri hydroxyd (TT)* và pha loãng thành 19,5 L bằng *nước*, trộn đều. Điều chỉnh đến pH 7,5 bằng *dung dịch acid phosphoric 1 M (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 20 L.
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, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ gemfibrozil tương đương với dung dịch chuẩn (nếu cần).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan gemfibrozil chuẩn trong một lượng nhỏ *methanol (TT)*, sau đó pha loãng bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ 0,33 mg/ml (lượng methanol không được quá 1 % thể tích pha). Pha loãng dung dịch thu được bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ gemfibrozil thích hợp.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 276 nm.
Tính hàm lượng gemfibrozil đã hòa tan trong nang từ độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{15}H_{22}O_3$ của gemfibrozil chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng gemfibrozil, $C_{15}H_{22}O_3$, 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).
Pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch phân giải như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 500 mg gemfibrozil vào bình định mức 50 ml. Thêm 40 ml pha động, siêu âm và lắc 20 min. Pha loãng đến vạch bằng pha động và lọc.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg gemfibrozil chuẩn hòa tan trong vừa đủ 50,0 ml *methanol (TT)*. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được bằng pha động thành 100,0 ml, dung dịch thu được có nồng độ gemfibrozil 0,05 mg/ml.
Dung dịch thử độ nhạy: Pha loãng 10 lần dung dịch chuẩn bằng pha động, dung dịch thu được có nồng độ gemfibrozil 0,005 mg/ml.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của gemfibrozil.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của

https://trungtamthuoc.com/

dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic của gemfibrozil và pic của *p*-xylenol ít nhất là 8,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gemfibrozil từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch phân giải không được quá 2,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10. Tính phần trăm mỗi tạp chất, nếu có, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic gemfibrozil trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{15}H_{22}O_3$ của gemfibrozil chuẩn.

Giới hạn: Mỗi tạp chất không được quá 0,17 %. Tổng các tạp chất không được quá 1,0 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Thêm 10 ml *acid acetic băng (TT)* vào 800 ml *methanol (TT)* trong bình định mức 1000 ml, thêm *nước* đến vạch, 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 khoảng 100 mg gemfibrozil vào bình định mức 100 ml. Thêm 80 ml *methanol (TT)* và lắc để hòa tan. Thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg gemfibrozil chuẩn hòa tan trong vừa đủ 50,0 ml *methanol (TT)*. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa gemfibrozil 0,2 mg/ml và *p*-xylenol 0,05 mg/ml trong 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 276 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 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 gemfibrozil và pic *p*-xylenol ít nhất là 8,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gemfibrozil từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng gemfibrozil, $C_{15}H_{22}O_3$, trong nang dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{15}H_{22}O_3$ của gemfibrozil chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Điều hòa lipid máu.

Hàm lượng thường dùng

300 mg, 600 mg.

VIÊN NÉN GEMFIBROZIL

Là viên nén chứa gemfibrozil.

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 gemfibrozil, $C_{15}H_{22}O_3$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 100 mg gemfirozil với 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, lọc và hứng dịch lọc vào một ống ly tâm dung tích 50 ml, acid hóa dịch lọc bằng *dung dịch acid sulfuric 1,5 M (TT)* đến khi tạo nhiều tủa. Ly tâm, bỏ dịch trong, rửa tủa bằng một lượng nhỏ *nước* và để khô trong không khí. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tủa thu được sau khi được làm khô bằng silica gel trong 4 h và phân tán trong kali bromid phải có các bước sóng hấp thụ cực đại giống với các bước sóng hấp thụ cực đại của phổ hồng ngoại của gemfibrozil chuẩn được chuẩn bị tương tự.

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 đệm phosphat 0,2 M pH 7,5* được pha như sau: Hòa tan 545 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 5 L *nước*, thêm 131 g *natri hydroxyd (TT)* và pha loãng thành 19,5 L bằng *nước*, trộn đều. Điều chỉnh đến pH 7,5 bằng *dung dịch acid phosphoric 1 M (TT)* hoặc *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 20 L.

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, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với dung dịch chuẩn (nếu cần).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan gemfibrozil chuẩn trong một lượng nhỏ *methanol (TT)*, sau đó pha loãng bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ 0,33 mg/ml (lượng methanol không được quá 1 % thể tích pha). Pha loãng dung dịch thu được bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ gemfibrozil thích hợp.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 276 nm.

https://trungtamthuoc.com/

Tính hàm lượng gemfibrozil đã hòa tan trong một viên từ độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{15}H_{22}O_3$ của gemfibrozil chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng gemfibrozil, $C_{15}H_{22}O_3$, 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).

Điều kiện sắc ký, pha động, dung dịch phân giải như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 500 mg gemfibrozil vào bình định mức 50 ml. Thêm 40 ml pha động, siêu âm và lắc 20 min. Pha loãng đến vạch bằng pha động và lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg gemfibrozil chuẩn hòa tan trong vừa đủ 50,0 ml *methanol (TT)*. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được bằng pha động thành 100,0 ml, dung dịch thu được có nồng độ gemfibrozil 0,05 mg/ml.

Dung dịch thử độ nhạy: Pha loãng 10 lần dung dịch chuẩn bằng pha động, dung dịch thu được có nồng độ gemfibrozil 0,005 mg/ml.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của gemfibrozil.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, trên sắc ký đồ thu được độ phân giải giữa pic của gemfibrozil và pic của *p*-xylenol ít nhất là 8,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gemfibrozil từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch phân giải không được quá 2,0 %.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10.

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

Tính phần trăm mỗi tạp chất trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic gemfibrozil trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{15}H_{22}O_3$ của gemfibrozil chuẩn.

Giới hạn: Mỗi tạp chất không được quá 0,17 %. Tổng các tạp chất không được quá 1,0 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Thêm 10 ml *acid acetic băng (TT)* vào 800 ml *methanol (TT)* trong bình định mức 1000 ml. Sau đó thêm *nước* vừa đủ 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 ứng với khoảng 100 mg gemfibrozil vào bình định mức 100 ml. Thêm 80 ml *methanol (TT)* và lắc để hòa tan. Thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc bằng pha động thành 50,0 ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg gemfibrozil chuẩn hòa tan trong vừa đủ 50,0 ml *methanol (TT)*. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được bằng pha động thành 50,0 ml.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa gemfibrozil 0,2 mg/ml và *p*-xylenol 0,05 mg/ml trong 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 276 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 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 gemfibrozil và pic *p*-xylenol ít nhất là 8,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gemfibrozil từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng gemfibrozil, $C_{15}H_{22}O_3$, trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{15}H_{22}O_3$ của gemfibrozil chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

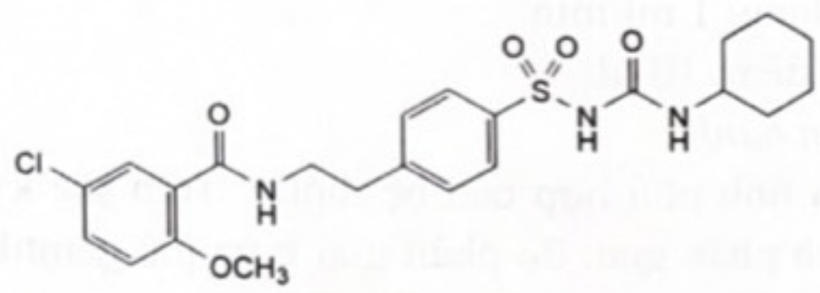
Loại thuốc

Điều hòa lipid máu.

Hàm lượng thường dùng

300 mg, 600 mg.

GLIBENCLAMID



$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ P.t.l: 494,0

Glibenclamid là 1-[[4-[2-[(5-cloro-2-methoxybenzoyl) amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]-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. Đa hình.

Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong methylen clorid, khó tan trong ethanol 96 % và methanol.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

https://trungtamthuoc.com/

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 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 1 M (TT)* 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 cực đại ở bước sóng 300 nm và 275 nm và giá trị A (1 %, 1 cm) tương ứng lần lượt 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 1/2 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 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. Sau khoảng 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). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng hoặc bảo quản ở 5 °C trong vòng không quá 40 h.
Pha động A: Trộn 20 ml dung dịch *triethylamin* (TT_2) 10 % đã được điều chỉnh đến 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)*, siêu âm nếu cần, và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 3,0 mg tạp chất A chuẩn của glibenclamid và 3,0 mg tạp chất B chuẩn 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 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 (3): Hòa tan 12,5 mg glibenclamid chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất C) trong *methanol (TT)*, siêu âm nếu cần, và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.
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).
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

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 cung cấp kèm theo glibenclamid chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất C. Thời gian lưu tương đối so với glibenclamid (thời gian lưu khoảng 5 min): Tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất B khoảng 0,6; 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 hai pic tạp chất A và tạp chất B ít nhất là 2,0.
Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất C với hệ số hiệu chỉnh là 1,8.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử:
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) (0,3 %).
Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C 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 %).

https://trungtamthuoc.com/

Tổng tất cả các tạp chất không được quá 0,8 %.
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-cloro-2-methoxy-*N*-[2-(4-sulfamoylphenyl)ethyl] benzamid.
Tạp chất B: Methyl [[4-[2-[(5-cloro-2-methoxybenzoyl)amino] ethyl]phenyl]sulfonyl]carbamat.
Tạp chất C: 1-cyclohexyl-3-[[4-[2-[(cyclohexylcarbamoyl)amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]ure.
Tạp chất D: 1-butyl-3-[[4-[2-[(5-cloro-2-methoxybenzoyl)amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]ure.
Tạp chất E: 1-cyclohexyl-3-[[4-[2-[(3,5-dicloro-2-methoxybenzoyl)amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]ure.

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).
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)*. 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 ứng với 49,40 mg $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Thuốc chống đái tháo đường.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN GLIBENCLAMID VÀ METFORMIN

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 tỷ 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.
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:
Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ thu được, số đĩa lý thuyết xác định trên pic glibenclamid không nhỏ 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 %.
Tiến hành sắc ký 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.

https://trungtamthuoc.com/

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 (TT)* 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.

Tạp chất liên quan của glibenclamid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký, dung môi pha mẫu, dung dịch thử, dung dịch thích hợp hệ thống như mô tả ở mục Định lượng glibenclamid.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng 1,0 ml dung dịch chuẩn ở phần Định lượng glibenclamid thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 0,83.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ dung dịch thử:

Diện tích của pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ dung dịch chuẩn (1,0 %).

Diện tích của các pic tạp chất khác không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ dung dịch chuẩn (0,2 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất khác không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ dung dịch chuẩn (0,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ dung dịch chuẩn (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A của glibenclamid: 5-cloro-2-methoxy-*N*-[2-(4-sulphamoylphenyl)ethyl]benzamid.

Tạp chất liên quan của metformin hydrolorid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký, dung môi pha mẫu, dung dịch thử, dung dịch thích hợp hệ thống thực hiện như mô tả ở mục Định lượng metformin hydroclorid.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp ít nhất là 3 lần thời gian lưu của pic metformin.

Tính phần trăm của 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 của dung dịch thử.

Giới hạn:

Từng tạp chất: Không được quá 0,1 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 0,5 %.

Bỏ qua các pic có trong mẫu trắng và các pic nhỏ hơn 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất B của metformin: 1-methylbiguanid hydroclorid.

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:

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

Tính hàm lượng glibenclamid, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, trong mỗi viên dựa vào 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.

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 tỷ 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

Sưu tầm và chia sẻ bởi
Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

https://trungtamthuoc.com/

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 thích hợp hệ thống (1): Chuẩn bị dung dịch chứa 0,025 mg/ml tạp chất A chuẩn của glibenclamid trong dung môi pha mẫu. Pha loãng 50 µl dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch chuẩn.
Dung dịch thích hợp hệ thống (2): Chuẩn bị dung dịch chứa 5,0 mg/ml metformin hydroclorid chuẩn trong dung dịch thích hợp hệ thống (1).
Dung dịch thử: Hòa tan không ít hơn 5 viên trong dung môi pha mẫu bằng cách khuấy từ trong ít nhất 1 h. Pha loãng bằng dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ 0,025 mg/ml glibenclamid. Đem ly tâm dung dịch thu được ở 3000 r/min trong 10 min.
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:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch thích hợp hệ thống (2) (Thời gian lưu tương đối của pic tạp chất A so với glibenclamid khoảng 0,3). Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glibenclamid từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,5 %; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất A từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 10 %.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian rửa giải bằng 1,25 lần thời gian lưu của pic glibenclamid.
Tính hàm lượng glibenclamid, $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, trong chế phẩm dựa vào 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.

Metformin hydroclorid

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (1 : 40).
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 (TT)* 0,06 M. Thêm *nước* vừa đủ 2000 ml, trộn đều.
Pha động: Dung dịch đệm - acetonitril (90 : 10).
Để đạt độ phân giải, có thể điều chỉnh pha động như sau: *Dung dịch đệm - acetonitril* (95 : 5).
Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch metformin hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu có nồng độ chính xác khoảng 0,25 mg/ml (lắc siêu âm để hòa tan, nếu cần).
Dung dịch thích hợp hệ thống: Chuẩn bị dung dịch chứa 0,025 mg/ml tạp chất B chuẩn của metformin trong dung môi pha mẫu. Hút 0,5 ml dung dịch này vào bình định mức 50 ml, thêm *dung dịch chuẩn* vừa đủ thể tích.
Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thử ở mục Định lượng glibenclamid với *nước* để thu được dung dịch có nồng độ metformin hydroclorid khoảng 0,25 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: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 5 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch thích hợp hệ thống. Thời gian lưu tương đối của pic tạp chất B so với metformin khoảng 0,86. Độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic metformin không nhỏ hơn 1,5; hệ số đối xứng của pic metformin từ 0,8 đến 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metformin từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,5 %; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất B từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 10 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt các dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng metformin hydroclorid, $C_4H_{11}N_5.HCl$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_4H_{11}N_5.HCl$ của metformin chuẩn.

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.

VIÊN NÉN GLIBENCLAMID

Viên nén glyburid

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

https://trungtamthuoc.com/

tương đương với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi triển khai: 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 *dicloromethan - 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 tạp chất A chuẩn của glibenclamid nồng độ 0,012 % trong hỗn hợp đồng thể tích *cloroform (TT)* và *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch tạp chất B chuẩn của glibenclamid nồng độ 0,0020 % trong hỗn hợp đồng thể tích *cloroform (TT)* và *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (3): 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.

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

Vết tương ứng với tạp chất A của glibenclamid không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (2,4 %).

Vết tương ứng với tạp chất B của glibenclamid không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

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.

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 được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric - 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).

https://trungtamthuoc.com/

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.

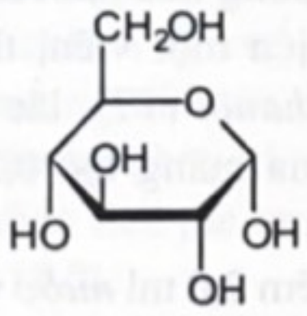
Bảo quản
Ở nhiệt độ phòng, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Chống đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng
2,5 mg; 5 mg.

GLUCOSE KHAN

Dextrose khan



$C_6H_{12}O_6$ P.t.l: 180,2

Glucose khan là D-glucopyranose, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_6H_{12}O_6$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc 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, B, E.
Nhóm II: C, D.
A. 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 100,0 ml bằng *nước* để đo.
B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu và kích thước tương tự với 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: *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.
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 dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg glucose monohydrat 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 *fructose (TT)*, 10 mg *glucose (TT)*, 10 mg *lactose monohydrat (TT)* và 10 mg *sucrose (TT)* trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên, làm khô hoàn toàn các vết chấm. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 chiều dài bản mỏng. Làm khô bản mỏng dưới luồng không khí ấm. 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 ấm, phun đều dung dịch chứa 0,5 g *thymol (TT)* trong hỗn hợp chứa 5 ml *acid sulfuric (TT)* và 95 ml *ethanol 96 % (TT)*. Sấy bản mỏng ở 130 °C trong 10 min.
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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 4 vết tách rõ ràng.
D. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *nước*, thêm 3 ml *thuốc thử Fehling (TT)*, đun nóng sẽ hình thành tủa đỏ.
E. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Nước.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong 15 ml *nước* bằng cách làm nóng trên cách thủy.
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).

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)* được chuẩn bị từ *nước cất* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Vừa đo độ dẫn điện vừa khuấy nhẹ bằng khuấy từ.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Nước đã đuổi khí.*
Dung dịch thử: Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,330 g glucose monohydrat chuẩn trong *nước* 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 250,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 25,0 ml dung dịch đối

https://trungtamthuoc.com/

chiếu (2) thành 200,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg *fructose (TT)* (tạp chất D), 5 mg *maltose monohydrat (TT)* (tạp chất A), và 5 mg *maltotriose (TT)* (tạp chất C) 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 pha tĩnh là *nhựa trao đổi cation mạnh (dạng calci)* (9 µm).
Nhiệt độ cột: 85 °C ± 1 °C.
Detector khúc xạ, đặt ở nhiệt độ hằng định (ví dụ 40 °C).
Tốc độ dòng: 0,3 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, các dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của glucose.
Thời gian lưu tương đối so với glucose (thời gian lưu khoảng 21 min): Tạp chất C khoảng 0,7; tạp chất A và B khoảng 0,8; tạp chất D khoảng 1,3.
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 tạp chất A ít nhất là 1,3.
Giới hạn:
Tổng tạp chất A, B: Tổng diện tích pic của tạp chất A và B không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).
Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 0,5 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 không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính 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 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 1,25 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 diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 4-*O*-α-D-glucopyranosyl-D-glucopyranose (maltose).
Tạp chất B: 6-*O*-α-D-glucopyranosyl-D-glucopyranose (isomaltose).
Tạp chất C: α-D-glucopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-D-glucopyranose (maltotriose).
Tạp chất D: D-*arabino*-hex-2-ulopyranose (fructose).

Dextrin
Lấy 1 g chế phẩm đã nghiền mịn, thêm 20 ml *ethanol 96 % (TT)* và đun dưới sinh hàn hồi lưu. Chế phẩm tan hoàn toàn.

Tinh bột tan, sulfit
Không được quá 15 ppm.
Hòa tan 6,7 g chế phẩm trong 15,0 ml *nước*, đun nóng trên cách thủy. Để nguội rồi thêm 25 µl *dung dịch iod* (TT_5), dung dịch có màu vàng.

Nước
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,50 g chế phẩm.

Chất gây sốt
Nếu chế phẩm được dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm có thể tích lớn mà không có quy trình phù hợp để loại bỏ chất gây sốt thì chế phẩm có thể 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 (TT)* cho 1 kg thỏ.

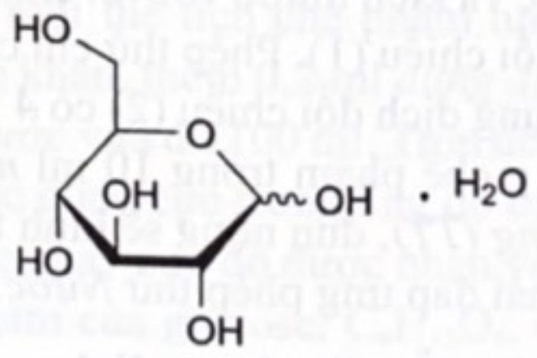
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký được mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).
Tính hàm lượng phần trăm $C_6H_{12}O_6$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_6H_{12}O_6$ trong glucose monohydrat chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng 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

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, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_6H_{12}O_6$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

https://trungtamthuoc.com/

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, E.

Nhóm II: C, D.

A. 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 100,0 ml bằng *nước* để đo.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu và kích thước tương tự với 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: 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.

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 dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg glucose monohydrat 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 *fructose (TT)*, 10 mg *glucose (TT)*, 10 mg *lactose monohydrat (TT)* và 10 mg *sucrose (TT)* trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên, làm khô hoàn toàn các vết chấm. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 chiều dài bản mỏng. Làm khô bản mỏng dưới luồng không khí ấm. 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 hỗn hợp chứa 5 ml *acid sulfuric (TT)* và 95 ml *ethanol 96 % (TT)*. Sấy bản mỏng ở 130 °C trong 10 min.

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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 4 vết tách rõ ràng.

D. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *nước*, thêm 3 ml *thuốc thử Fehling (TT)*, đun nóng sẽ hình thành tủa đỏ.

E. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử *Nước*.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong 15 ml *nước*. 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).

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)* được chuẩn bị từ nước cất và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Vừa đo độ dẫn điện vừa khuấy nhẹ bằng khuấy từ.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước đã đuổi khí.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,330 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,330 g glucose monohydrat chuẩn trong *nước* 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 250,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 25,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 200,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg *fructose (TT)* (tạp chất D), 5 mg *maltose monohydrat (TT)* (tạp chất A), và 5 mg *maltotriose (TT)* (tạp chất C) 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 pha tĩnh là *nhựa trao đổi cation mạnh (dạng calci)* (9 µm).

Nhiệt độ cột: 85 °C ± 1 °C.

Detector khúc xạ, đặt ở nhiệt độ hằng định (ví dụ 40 °C).

Tốc độ dòng: 0,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, các dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của glucose.

Thời gian lưu tương đối so với glucose (thời gian lưu khoảng 21 min): Tạp chất C khoảng 0,7; tạp chất A và B khoảng 0,8; tạp chất D khoảng 1,3.

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 tạp chất A ít nhất là 1,3.

Giới hạn:

Tổng tạp chất A, B: Tổng diện tích pic của tạp chất A và B không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 0,5 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 không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính 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 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 1,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của

https://trungtamthuoc.com/

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, E.

Nhóm II: C, D.

A. 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 100,0 ml bằng *nước* để đo.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu và kích thước tương tự với 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: 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.

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 dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg glucose monohydrat 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 *fructose (TT)*, 10 mg *glucose (TT)*, 10 mg *lactose monohydrat (TT)* và 10 mg *sucrose (TT)* trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên, làm khô hoàn toàn các vết chấm. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 chiều dài bản mỏng. Làm khô bản mỏng dưới luồng không khí ấm. 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 hỗn hợp chứa 5 ml *acid sulfuric (TT)* và 95 ml *ethanol 96 % (TT)*. Sấy bản mỏng ở 130 °C trong 10 min.

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 trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 4 vết tách rõ ràng.

D. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *nước*, thêm 3 ml *thuốc thử Fehling (TT)*, đun nóng sẽ hình thành tủa đỏ.

E. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử *Nước*.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong 15 ml *nước*. 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).

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)* được chuẩn bị từ nước cất và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Vừa đo độ dẫn điện vừa khuấy nhẹ bằng khuấy từ.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước đã đuổi khí.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,330 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,330 g glucose monohydrat chuẩn trong *nước* 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 250,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 25,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 200,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg *fructose (TT)* (tạp chất D), 5 mg *maltose monohydrat (TT)* (tạp chất A), và 5 mg *maltotriose (TT)* (tạp chất C) 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 pha tĩnh là *nhựa trao đổi cation mạnh (dạng calci)* (9 µm).

Nhiệt độ cột: 85 °C ± 1 °C.

Detector khúc xạ, đặt ở nhiệt độ hằng định (ví dụ 40 °C).

Tốc độ dòng: 0,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, các dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của glucose.

Thời gian lưu tương đối so với glucose (thời gian lưu khoảng 21 min): Tạp chất C khoảng 0,7; tạp chất A và B khoảng 0,8; tạp chất D khoảng 1,3.

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 tạp chất A ít nhất là 1,3.

Giới hạn:

Tổng tạp chất A, B: Tổng diện tích pic của tạp chất A và B không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 0,5 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 không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính 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 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 1,25 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của

https://trungtamthuoc.com/

dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 4-O-α-D-glucopyranosyl-D-glucopyranose (maltose).
Tạp chất B: 6-O-α-D-glucopyranosyl-D-glucopyranose (isomaltose).
Tạp chất C: α-D-glucopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-D-glucopyranose (maltotriose).
Tạp chất D: D-arabino-hex-2-ulopyranose (fructose).

Dextrin
Lấy 1 g chế phẩm đã nghiền mịn, thêm 20 ml *ethanol 96 % (TT)* và đun dưới sinh hàn hồi lưu. Chế phẩm tan hoàn toàn.

Tinh bột tan, sulfit
Không được quá 15 ppm.
Hòa tan 7,4 g chế phẩm trong 15,0 ml *nước*, đun nóng trên cách thủy. Để nguội rồi thêm 25 µl *dung dịch iod (TT_5)*, dung dịch có màu vàng.

Nước
Từ 7,5 % đến 9,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,25 g chế phẩm.

Chất gây sốt
Nếu chế phẩm được dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm có thể tích lớn mà không có quy trình phù hợp để loại bỏ chất gây sốt thì chế phẩm có thể 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 (TT)* cho 1 kg thỏ.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký được mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).
Tính hàm lượng phần trăm $C_6H_{12}O_6$ 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 $C_6H_{12}O_6$ trong glucose monohydrat chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng 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 TRUYỀN GLUCOSE

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 có 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 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, dung dịch từ 20 % glucose trở lên có thể có màu hơi 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 góc quay cực hữu tuyền.

5-Hydroxymethylfurfural và các tạp 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).
Xác định trên dung dịch được chuẩn bị bằng cách pha loãng chế phẩm với *nước để pha thuốc tiêm* 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)*.

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)
Pha loãng dung dịch có nồng độ trên 5 % với *nước BET* để thu được dung dịch có nồng độ glucose là 5 % (kl/tt). Giới hạn nồng độ nội độc tố của dung dịch thu được là 0,5 EU/ml.

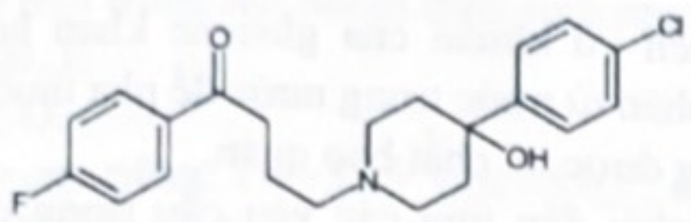
Định lượng
Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với 2 g đến 5 g glucose khan, thêm 0,2 ml *dung dịch amoniac 5 M (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 100 ml. Trộn đều, để yên 30 min rồi xác định góc quay cực trong ống đo dài 2 dm (Phụ lục 6.4). Giá trị góc quay cực đo được nhân với 0,9477 là khối lượng tính ra gam của glucose, $C_6H_{12}O_6$, có trong thể tích chế phẩm lấy ra định lượng.

Bảo quản
Chế phẩm được đóng trong chai nút kín, ở nhiệt độ không quá 25 °C.

Nồng độ thường dùng
5 %, 10 %, 20 %, 30 %.

https://trungtamthuoc.com/

HALOPERIDOL



$C_{21}H_{23}ClFNO_2$ P.t.l: 375,9

Haloperidol phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % 4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(4-fluorophenylbutan-1-on, 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 96 %, 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.

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 mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký trong bình chưa bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. 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 khan (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 đỏ nâu 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 định tính (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 20 ml dung dịch *acid lactic (TT)* 1,0 % (tt/tt) trong *nước*.

Dung dịch thu được 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 (TT_1)* 1,7 %.

Pha động B: Acetonitril (TT).

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): Hòa tan 10 mg haloperidol chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất B và D) trong 1,0 ml *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)*.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg haloperidol chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất G và H) trong 1,0 ml *methanol (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) nhồi *base-deactivated end-capped 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)
0 - 2	90	10
2 - 17	90 → 50	10 → 50
17 - 22	50	50

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo haloperidol 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 và D. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo haloperidol chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất G và H.

Thời gian lưu tương đối so với haloperidol (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất B khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,6; tạp chất G khoảng 1,8; tạp chất H khoảng 2,0.

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 B và pic của haloperidol ít nhất là 3,0.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất B với hệ số

https://trungtamthuoc.com/

hiệu chỉnh là 0,7.

Giới hạn:

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

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

Tạp chất G, H: 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 10 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 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-(4-fluorophenyl)-4-(4-hydroxy-4-phenylpiperidin-1-yl)butan-1-on.

Tạp chất B: 4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(2-fluorophenyl)butan-1-on.

Tạp chất C: 4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(3-ethyl-4-fluorophenyl)butan-1-on.

Tạp chất D: 4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-[4-[4-(4-clorophenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]phenyl]butan-1-on.

Tạp chất E: 4-[4-(4′-clorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(4-fluorophenyl)butan-1-on.

Tạp chất F: 4-[4-(3′-clorobiphenyl-4-yl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(4-fluorophenyl)butan-1-on.

Tạp chất G: Chưa rõ cấu trúc.

Tạp chất H: Chưa rõ cấu trúc.

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 và chén nung platium.

Định lượng

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 *methyl ethyl keton (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ)*, dùng 0,2 ml *dung dịch 1-naphtholbenzein (TT)* làm chỉ thị (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 đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

An thần.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

THUỐC TIÊM HYDROCORTISON ACETAT

Là hỗn dịch vô khuẩn của hydrocortison acetat trong dung môi thích hợp.

Hàm lượng hydrocortison acetat, $C_{23}H_{32}O_6$, từ 95,0 % đến 105,0 % 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

Pha động: *Methanol - nước* (50 : 50).

Dung dịch thử: Hút chính xác một lượng dung dịch thuốc tiêm có chứa khoảng 50 mg hydrocortison acetat vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml *methanol (TT)*. Lắc cho đến khi thu được dung dịch trong suốt và thêm *methanol (TT)* đến vạch, lắc đều. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 25 mg hydrocortison acetat chuẩn, hòa tan bằng 50 ml *methanol (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 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 240 nm.

Nhiệt độ cột: Nhiệt độ phòng.

Tốc độ dòng: 2,0 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 độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic hydrocortison từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 % và hệ số đối xứng của pic không lớn hơn 2,0.

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

https://trungtamthuoc.com/

Tính hàm lượng $C_{23}H_{32}O_6$ trong dung dịch thuốc tiêm dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{23}H_{32}O_6$ của hydrocortison acetat chuẩn.

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

Loại thuốc
Thuốc chống viêm steroid.

Hàm lượng thường dùng
25 mg/ml, 50 mg/ml.

HYDROXYPROPYLCELULOSE

Hyroxypropylcelulose là celulose được *O*-2-hydroxy-propyl hóa một phần. Chứa từ 53,4% đến 80,5% nhóm hydroxypropoxy, tính theo chế phẩm đã làm khô. Có thể chứa các chất chống đóng bánh như silica (silic dioxyd SiO_2).

Tính chất
Hạt hay bột màu trắng hay trắng ngà, hơi hút ẩm. Tan trong nước lạnh, ethanol 96 % và propylen glycol tạo dung dịch keo. Thực tế không tan trong nước nóng.

Định tính
A. Hòa tan 1 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Trải 1 ml dung dịch thu được lên mặt kính. Sau khi bốc hơi nước, một lớp phim mỏng được tạo thành trên mặt kính.
B. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của hydroxy-propylcelulose chuẩn, bỏ qua pic ở 1719 cm^{-1}.
C. Phân tán đều 1,0 g chế phẩm trong 100 ml nước sôi, khuấy hỗn hợp bằng máy khuấy từ có thanh khuấy dài 25 mm. Thêm 50 ml dung dịch thu được vào 50 ml *nước* trong cốc thủy tinh. Đặt nhiệt kế vào trong dung dịch. Khuấy dung dịch bằng máy khuấy từ có gia nhiệt, đun nóng với tốc độ 2 - 5 °C/min. Ở nhiệt độ trên 40 °C, dung dịch trở nên đục hoặc hình thành kết tủa bông. Dung dịch trong trở lại khi làm lạnh.

pH
Phân tán đều 1,0 g chế phẩm trong 100 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)* sôi, khuấy hỗn hợp bằng máy khuấy từ. pH của dung dịch thu được phải từ 5,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Độ nhớt
75 % đến 140 % giá trị ghi trên nhãn (Phụ lục 6.3).
Vừa khuấy vừa cho một lượng chế phẩm tương đương với 6,00 g chế phẩm đã được làm khô 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.

Silica
Không được quá 0,6 %.
Nếu trên nhãn ghi có thêm silica và nếu lượng cắn được tìm thấy trong phép thử Tro sulfat lớn hơn 0,2 %, làm ẩm lượng cắn thu được ở phép thử Tro sulfat bằng *nước* và thêm từ từ 5 ml *acid hydrofluoric (TT)*. 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 5 ml *acid hydrofluoric (TT)*. Thêm 0,5 ml *acid sulfuric (TT)* và bốc hơi đến khô. Nâng dần nhiệt độ đến khi bay hơi toàn bộ acid và nung ở 1000 ± 25 °C. Để nguội trong bình hút ẩm và cân. Lượng silica trong chế phẩm được tính bằng chênh lệch khối lượng của cắn thu được trong mục Tro sulfat và khối lượng cắn cuối cùng thu được.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 105 °C, 4 h).

Tro sulfat
Không được quá 0,8 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm và chén platin.

Định lượng
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Dung dịch chuẩn nội: Hòa 1,0 ml *methylcyclohexan (TT)* trong 10 ml *o-xylen (TT)*, pha loãng vừa đủ 50,0 ml bằng *o-xylen (TT)*.
Dung dịch thử: Cân 30,0 mg chế phẩm đã được làm khô và 60 mg *acid adipic (TT)* vào lọ phản ứng 5,0 ml. Thêm 2,00 ml dung dịch chuẩn nội và 1,0 ml dung dịch *acid hydriodic (TT)*. Đậy kín bằng nắp kiểu septum chịu áp suất và cân chính xác khối lượng lọ phản ứng (khối lượng trước khi đun). Đặt lọ phản ứng vào trong lò hoặc dụng cụ làm nóng phù hợp có thể duy trì nhiệt độ bên trong ở 115 ± 2 °C trong 70 min và khuấy liên tục. Để nguội lọ phản ứng và cân lại (khối lượng sau khi đun). Nếu chênh lệch khối lượng trước và sau khi đun quá 10 mg, thì làm lại một dung dịch thử mới. Để tách lớp, dùng bơm tiêm đã được làm lạnh xuyên qua nắp lọ và lấy một thể tích lớp trên vừa đủ làm dung dịch thử.
Dung dịch chuẩn: Lấy 60 mg *acid adipic (TT)* và 2,0 ml dung dịch chuẩn nội vào lọ phản ứng 5,0 ml. Thêm 1,0 ml *acid hydriodic (TT)*, đậy kín bằng nắp kiểu septum chịu áp suất và cân chính xác khối lượng lọ phản ứng. Tiêm 25 µl

https://trungtamthuoc.com/

isopropyl iodid (TT) qua nắp lọ và cân chính xác lại lọ phản ứng. Trộn đều. Sau khi tách pha, dùng bơm tiêm đã được làm lạnh xuyên qua nắp lọ và lấy một thể tích lớp trên vừa đủ làm dung dịch chuẩn.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy kích thước (30 m × 0,53 mm), được phủ pha tĩnh *poly(dimethyl)siloxan (TT)* (3 µm).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký (TT).*

Tốc độ dòng: 7 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 50.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 3 3 - 9 9 - 12 12 - 15	40 40 → 100 100 → 250 250
Buồng tiêm		180
Detector		280

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 2 µl.

Thời gian lưu tương đối so với methylcyclohexan (thời gian lưu khoảng 8 min): Isopropyl iodid khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic isopropyl iodid và pic methylcyclohexan ít nhất là 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của hệ số đáp ứng pic chính trong 6 lần tiêm không được quá 2,0 %.

Hệ số đáp ứng pic (R) được tính theo công thức sau:

$$\frac{A_1 \times W_1 \times C}{A_1 \times 100}$$

Trong đó:

A_1: Diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn;

A_2: Diện tích pic isopropyl iodid trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn;

W_1: Khối lượng của *isopropyl iodid (TT)* trong dung dịch chuẩn, mg;

C: Hàm lượng phần trăm của *isopropyl iodid (TT).*

Hàm lượng phần trăm (kl/kl) của nhóm hydroxypropoxy được tính theo công thức sau:

$$\frac{1{,}15 \times A_4 \times R \times M_1 \times 100}{A_3 \times W_2 \times M_2}$$

Trong đó:

A_3: Diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử;

A_4: Diện tích pic isopropyl iodid trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử;

R: Hệ số đáp ứng pic;

M_1: Khối lượng phân tử của nhóm hydroxypropoxy (75,1);

M_2: Khối lượng phân tử của isopropyl iodid (170,0);

W_2: Khối lượng mẫu thử (đã được làm khô) trong dung dịch thử, mg;

1,15: Hệ số chuyển đổi.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Nhãn

Trên nhãn qui định độ nhớt tính theo milipascal giây (mPa·s) 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 mPa·s.

Nếu cần, nhãn phải ghi sản phẩm chứa silica.

Loại thuốc

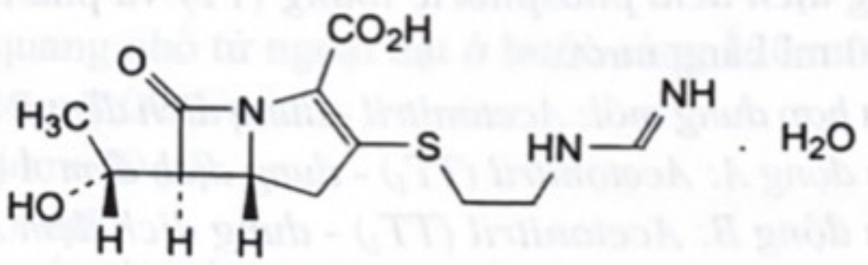
Tá dược.

CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU

Các đặc tính về Độ nhớt và Mức độ thế nhóm hydroxypropoxy (xem Định lượng) có thể liên quan đến việc sử dụng hydroxypropylcelulose làm tá dược dính, chất làm tăng độ nhớt hoặc bao phim và có thể được đưa vào tiêu chuẩn chất lượng.

Các đặc tính về Độ nhớt, Mức độ thế nhóm hydroxypropoxy, Phân bố kích thước hạt, Độ trơn chảy có thể liên quan đến việc sử dụng hydroxypropylcelulose làm tá dược cho viên nén giải phóng kéo dài và có thể được đưa vào tiêu chuẩn chất lượng.

IMIPENEM MONOHYDRAT



$C_{12}H_{17}N_3O_4S.H_2O$ 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-aza-bicyclo[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 hoặc bằng những phương pháp khác.

Tính chất

Bột màu trắng, gần như trắng hay vàng nhạt, hơi hút ẩm. Khó tan trong nước và 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.

https://trungtamthuoc.com/

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 7,5 (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 +90° đến +95°, 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. Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi đo.

Tạp chất liên quan

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

Dung dịch đệm A: Hòa tan 0,32 g *natri dihydrophosphat khan (TT)* và 1,04 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong 900 ml *nước dùng cho sắc ký (TT)*. Điều chỉnh đến pH 7,3 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước dùng cho sắc ký (TT)*.

Dung dịch đệm B: Hòa tan 0,11 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong 900 ml *nước*. Điều chỉnh đến pH 6,8 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - dung dịch đệm B (0,7 : 99,3).

Pha động A: Acetonitril (TT_1) - dung dịch đệm A (0,7 : 99,3).

Pha động B: Acetonitril (TT_1) - dung dịch đệm A (25 : 75).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg imipenem chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 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): Hòa tan 5 mg chế phẩm trong 8 ml hỗn hợp *dung dịch acid sulfuric loãng - nước* (1 : 200). Sau 5 min, thêm 10 mg *natri carbonat (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng *nước*.

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: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Nhiệt độ buồng tiêm: 5 °C.

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 - 9	100	0
9 - 24	100 → 68	0 → 32
24 - 24,5	68 → 50	32 → 50
24,5 - 29	50	50

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

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các epimer của tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với imipenem (thời gian lưu khoảng 8 min): Epimer I của tạp chất B khoảng 0,33; epimer II của tạp chất B khoảng 0,35; tạp chất A khoảng 0,8.

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 2,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic epimer I của tạp chất B so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến điểm thấp nhất của đường cong tách pic epimer I của tạp chất B khỏi pic epimer II của tạp chất B.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của imipenem trong dung dịch đối chiếu (2). Nhân diện tích pic của tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 2,4.

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được lớn hơn 1,0 %.

Tạp chất B (đối với mỗi epimer): Không được lớn hơn 0,3 %.

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

Tổng các tạp chất: Không được lớn hơn 1,5 %.

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

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).

Tạp chất B: Acid (2*R*,4*RS*)-2-[(1*S*,2*R*)-1-carboxy-2-hydroxypropyl]-4-[[2-[(iminomethyl)amino]ethyl]sulfanyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-5-carboxylic (acid imipenemoic).

Nước

Từ 5,0 % đến 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,100 g chế phẩm. Dùng thuốc thử Karl Ficher có 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).

https://trungtamthuoc.com/

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).

Điều kiện sắc ký, pha động, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.

Cách tiến hành:

Tiêm lần lượt dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

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 đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{12}H_{17}N_3O_4S$ của imipenem chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C. Nếu chế phẩm vô khuẩn thì phải bảo quản trong đồ đựng kín, vô khuẩn.

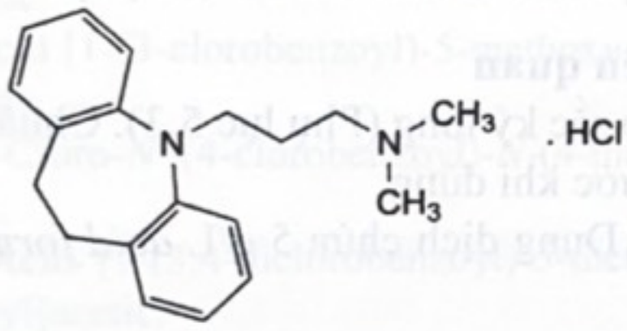
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm carbapenem.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

IMIPRAMIN HYDROCLORID



$C_{19}H_{24}N_2.HCl$ P.t.l: 316,9

Imipramin hydroclorid là 3-(10,11-dihydro-5*H*-dibezo[*b,f*] azepin-5-yl)-*N,N*-dimethylpropan-1-amin hydrclorid, 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 lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril (TT_1) - dung dịch dikali hydrophosphat 0,52 % đã được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng acid phosphoric (40 : 60).

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 5,0 mg imipramin dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất B) trong pha động và pha loãng thành 5,0 ml bằng 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.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *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: 1,0 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 imipramin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1). Độ phân giải giữa pic tạp chất B với pic imipramin ít nhất là 5,0.

Thời gian lưu tương đối so với imipramin (thời gian lưu khoảng 7 min) của tạp chất B khoảng 0,7.

Giới hạn:

Tạp chất B: Diện tích pic của tạp chất B không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng 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 imipramin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng các tạp chất: Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic imipramin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

https://trungtamthuoc.com/

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic imipramin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-yl)-*N*-methylpropan-1-amin (desipramin).

Tạp chất B: 3-(5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-yl)-*N,N*-dimethylpropan-1-amin (depramin).

Tạp chất C: 10-[3-(dimethylamino)propyl]acridin-9(10*H*)-on.

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.

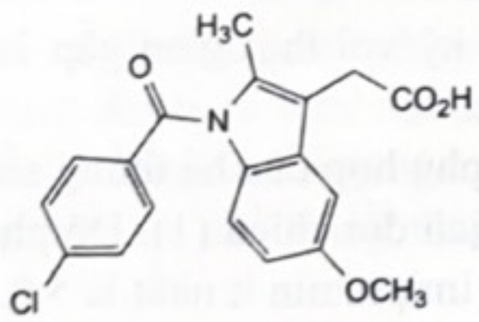
Loại thuốc

Ức chế tái thu hồi monoamin, chống trầm cảm 3 vòng.

Chế phẩm

Viên nén.

INDOMETHACIN



$C_{19}H_{16}ClNO_4$ P.t.l: 357,8

Indomethacin là acid [1-(4-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl] acetic, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{16}ClNO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng đến vàng, 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, 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 (TT)* 25 % 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 p-dimethylaminobenzaldehyd (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).

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 chứa 5 g/L *acid formic khan (TT)* trong *nước*.

Pha động B: Dung dịch chứa 5 g/L *acid formic khan (TT)* trong *acetonitril (TT)*.

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

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi, siêu âm nếu cần, 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): Dung dịch chứa hỗn hợp tạp chuẩn của indomethacin (tạp chất I và chất J) trong hỗn hợp dung môi (nồng độ khoảng 0,002 mg/ml).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 2,1 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped ethylen-bridged phenylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (hybrid material) (1,7 µm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

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

Tốc độ dòng: 0,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 1,4 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

https://trungtamthuoc.com/

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

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chuẩn của indomethacin và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất I và chất J.
Thời gian lưu tương đối so với indomethacin (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất I khoảng 1,3; tạp chất J khoảng 1,4.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất I và pic tạp chất J ít nhất là 3,0.
Tính hàm lượng của các tạp chất dựa vào nồng độ của indomethacin trong dung dịch đối chiếu (1).
Giới hạn:
Tạp chất bất kỳ: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.
Tổng tạp chất: Không được quá 0,3 %.
Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,05 %.
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid 4-clorobenzoic.
Tạp chất B: Acid (5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)acetic.
Tạp chất C: 4-Cloro-*N*-(4-methoxyphenyl)benzamid.
Tạp chất D: Acid [1-(2-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl]acetic.
Tạp chất E: Acid [1-(3-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl]acetic.
Tạp chất F: 4-Cloro-*N'*-(4-clorobenzoyl)-*N*-(4-methoxyphenyl) benzohydrazid.
Tạp chất G: Acid [1-(3,4-diclorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl]acetic.
Tạp chất H: Methyl [1-(4-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl]acetat.
Tạp chất I: Ethyl [1-(4-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl]acetat.
Tạp chất J: 4-Cloro-*N'*-[[1-(4-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl]acetyl]-*N*-(4-methoxyphenyl) benzohydrazid.

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

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

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Dung dịch *acid acetic (TT)* 1 % trong *nước*.
Pha động B: Dung dịch *acid acetic (TT)* 1 % trong *acetonitril (TT)*.
Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - nước (50 : 50).
Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25,0 mg indomethacin chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped solid core occtadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (TT)* (2,6 µm).
Nhiệt độ cột: 50 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 5	50	50
5 - 5,5	50 → 0	50 → 100
5,5 - 8	0	100

Thời gian lưu của indomethacin khoảng 4 min.
Tính hàm lượng indomethacin, $C_{19}H_{16}ClNO_4$, 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 $C_{19}H_{16}ClNO_4$ trong indomethacin chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống viêm không steroid.

Chế phẩm
Nang, thuốc tiêm.

VIÊN NÉN ISONIAZID

Là viên nén chứa isoniazid.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

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

https://trungtamthuoc.com/

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 0,01 M.*
Tốc độ quay: 100 r/min.
Thời gian: 45 min.
Cách tiến hành:
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan, nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch isoniazid chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ isoniazid tương đương với nồng độ của dung dịch thử.
Đo độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn ở bước sóng 263 nm (Phụ lục 4.1). Tính lượng isoniazid, $C_6H_7N_3O$, được hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_6H_7N_3O$ của isoniazid chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng isoniazid so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Điều chỉnh *dung dịch kali dihydrophosphat 0,1 M (TT)* đến pH 6,9 bằng *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)*. Thêm 30 mg *triethanolamin (TT)* vào 1000 ml dung dịch thu được, trộn đều (dung dịch có nồng độ 0,2 mM triethanolamin).
Pha động: Dung dịch đệm - methanol (95 : 5).
Dung dịch chuẩn: Pha isoniazid chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,32 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 32 mg isoniazid và chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 40 ml pha động, lắc siêu âm trong 10 min để hòa tan. Làm nguội đến nhiệt độ phòng, thêm pha động vừa đủ đến vạch, ly tâm trong 5 min. Lọc dịch trong qua màng lọc 0,45 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 sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Thừa số dung lượng (k′) của pic isoniazid không nhỏ hơn 2,35; số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 1800; hệ số đối xứng không lớn hơn 1,5. Độ lệch chuẩn của diện tích pic isoniazid thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 1,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt các dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng phần trăm isoniazid, $C_6H_7N_3O$, trong viên dựa vào diện tích pic isoniazid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_6H_7N_3O$ của isoniazid chuẩn.

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

Loại thuốc
Thuốc chống lao.

Hàm lượng thường dùng
50 mg; 100 mg; 300 mg.

THUỐC MỠ KẼM OXYD

Là thuốc mỡ chứa kẽm oxyd.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc" (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

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

Tính chất
Thuốc mỡ màu trắng.

Định tính
Lấy 1 g thuốc mỡ cho vào chén nung, đun nhẹ cho chảy rồi tiếp tục đốt nóng từ từ, tăng dần nhiệt độ cho đến khi toàn bộ chế phẩm cháy thành than. Tiếp tục đốt mạnh, sẽ có màu vàng xuất hiện, khi để nguội thì trở thành màu trắng, cho thêm 10 ml *nước* và 5 ml *dung dịch acid 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 (TT)* 3,5 % và 2 ml dung dịch *dinatri hydrophosphat (TT)* 12 %, dung dịch thu được phải không thay đổi hoặc chỉ hơi đục nhẹ trong vòng 5 min.

Định lượng
Cân chính xác một lượng thuốc mỡ tương ứng với khoảng

https://trungtamthuoc.com/

75 mg kẽm oxyd, cho vào chén nung, đun nhẹ đến chảy 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 - amoni clorid (TT)* 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 nơi mát.

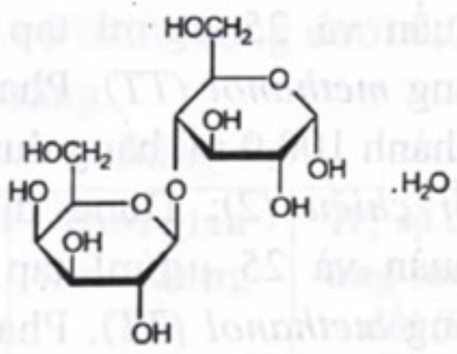
Loại thuốc

Làm se da, sát khuẩn nhẹ.

Hàm lượng thường dùng

10 %; 15 %; 20 %.

LACTOSE MONOHYDRAT



$C_{12}H_{22}O_{11}.H_2O$ P.t.l: 360,3

Lactose là *O*-β-D-galactopyranosyl-(1 → 4)-α-D-glucopyranose monohydrat.

Tính chất

Bột kết tinh 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 lactose monohydrat 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 monohydrat 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 sau đây: *fructose (TT), glucose (TT), lactose monohydrat (TT)* và *sucrose (TT)* 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 làm khô các vết chấm. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng. 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 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* sôi, để nguội và pha loãng thành 10 ml bằng *nước*. 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_1)*, dung dịch không màu. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* được dùng để làm chuyển màu chỉ thị thành màu hồng hoặc đỏ 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 ở 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: Các protein và tạp chất hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1)

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 của dung dịch A được đo ở bước sóng 400 nm không được lớn hơn 0,04.

https://trungtamthuoc.com/

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.

Nước

Từ 4,5 % đến 5,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,50 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 khuẩn hiếu khí: Không quá 10^2 CFU/g chế phẩm, xác định bằng phương pháp đĩa thạch (Phụ lục 13.6).

Chế phẩm không được có *E.coli* (Phụ lục 13.6).

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

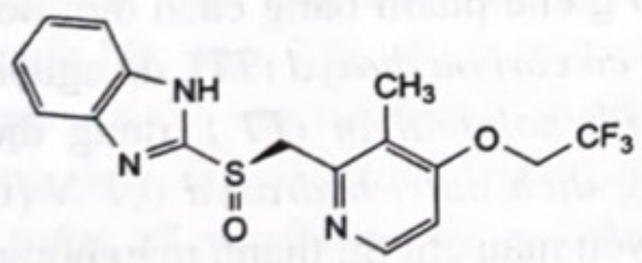
Loại thuốc

Tá dược.

CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU

Các đặc tính về Phân bố kích thước hạt và Khối lượng riêng thô và khối lượng riêng gõ của bột (Phụ lục 6.13) có thể liên quan đến việc sử dụng lactose monohydrat làm tá dược độn/pha loãng trong các dạng bào chế rắn (nén và bột).

LANSOPRAZOL



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 98,0 % đến 102,0 % $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng đến trắng ánh nâu. Dễ tan trong dimethylformamid, thực tế không tan trong nước. Nóng chảy ở 166 °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 lansoprazol chuẩn.

B. Phương pháp quang phổ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 10 µg/ml chế phẩm trong *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 10 µg/ml lansoprazol chuẩn trong *methanol (TT)*.

Phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến trong khoảng bước sóng từ 200 nm đến 400 nm của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu phải có cực đại hấp thụ và cực tiểu hấp thụ ở các bước sóng giống nhau.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Bảo quản và tiêm các dung dịch ở nhiệt độ không quá 5 °C. Dung dịch bảo quản ở nhiệt độ 5 °C ổn định trong 24 h.

Pha động A: Nước.

Pha động B: Acetonitril - nước - triethylamin (160 : 40 : 1), điều chỉnh pH đến 7,0 bằng *acid phosphoric (TT).*

Dung môi pha loãng: Methanol - dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (1 : 3).

Dung dịch thử: Hòa tan chế phẩm trong *methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ lansoprazol 2,5 mg/ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung môi pha loãng.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 25 µg/ml lansoprazol chuẩn và 25 µg/ml tạp chất B chuẩn của lansoprazol trong *methanol (TT)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung môi pha loãng.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 25 µg/ml lansoprazol chuẩn và 25 µg/ml tạp chất A chuẩn của lansoprazol trong *methanol (TT)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung môi pha loãng.

Dung dịch mẫu trắng: *Methanol - dung môi pha loãng* (1 : 9).

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 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
40	20	80
50	20	80
51	90	10
60	90	10

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic lansoprazol và pic tạp chất A không nhỏ hơn 6; độ lệch chuẩn tương đối

https://trungtamthuoc.com/

của diện tích pic tạp chất A và diện tích pic lansoprazol thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 3 %.
Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch thử. Thời gian lưu tương đối của các chất được trình bày trong *Bảng 1*.
Hàm lượng (%) của tạp chất B được tính theo công thức sau:

$$(r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times 100$$

Trong đó:
r_u: là diện tích pic tạp chất B trong dung dịch thử.
r_s: là diện tích pic tạp chất B trong dung dịch đối chiếu (1).
C_s: là nồng độ tạp chất B chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) (µg/ml).
C_u: là nồng độ của lansoprazol trong dung dịch thử (µg/ml).
Hàm lượng (%) của các tạp chất khác được tính theo công thức sau:

$$(r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times (1/F) \times 100$$

Trong đó:
r_u: là diện tích pic từng tạp chất trong dung dịch thử.
r_s: là diện tích pic của lansoprazol trong dung dịch đối chiếu (1).
C_s: là nồng độ của lansoprazol chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) (µg/ml).
C_u: là nồng độ của lansoprazol trong dung dịch thử (µg/ml).
F: là hệ số đáp ứng tương đối được trình bày trong *Bảng 1*.
Giới hạn: Xem *Bảng 1*.
Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,05 % và các pic của dung dịch mẫu trắng.

Bảng 1

Tên chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối (F)	Giới hạn (%)
Lansoprazol *N*-oxid	0,8	1,3	0,1
Lansoprazol	1,0	—	—
Tạp chất A (Lansoprazol sulfon)	1,1	0,82	0,4
Tạp chất B (Lansoprazol sulfid)	1,2	—	0,1
Tạp chất khác	—	1,00	0,1
Tổng các tạp chất	—	—	0,6

Ghi chú:
Lansoprazol *N*-oxid: [[(1*H*-Benzimidazol-2-yl)sulfinyl]methyl]-3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-pyridin-1-oxid.
Tạp chất A: 2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfonyl]benzimidazol.
Tạp chất B: 2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-pyridin-2-yl]methyl]sulfanyl]-1*H*-benzimidazol.

Nước
Không được quá 0,10 % (Phụ lục 10.3, phương pháp 2).
Dùng 0,5 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
Pha động: Acetonitril - nước - triethylamin (40 : 60 : 1), điều chỉnh pH đến 7,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung môi pha loãng: Acetonitril - nước - triethylamin (40 : 60 : 1), điều chỉnh pH đến 10,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml chế phẩm trong dung môi pha loãng.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml lansoprazol chuẩn trong dung môi pha loãng.
Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml lansoprazol chuẩn và 0,1 mg/ml tạp chất A chuẩn của lansoprazol trong dung môi pha loãng.
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 285 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 phân giải, độ phân giải giữa pic lansoprazol và pic tạp chất A không nhỏ hơn 5. Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lansoprazol thu được từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,0 %.
Tính hàm lượng lansoprazol, $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic lansoprazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ của lansoprazol chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Ức chế bơm proton, điều trị loét dạ dày, tá tràng.

Chế phẩm
Nang tan trong ruột.

NANG TAN TRONG RUỘT LANSOPRAZOL

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.

https://trungtamthuoc.com/

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 0,1 M (TT)* [có thể dùng *methanol (TT)* để hòa tan lansoprazol trước khi pha loãng với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (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.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Bảo quản và tiêm các dung dịch lansoprazol ở nhiệt độ không quá 5 °C.

Dung môi pha loãng: Hỗn hợp gồm *methanol - dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* (1 : 3), điều chỉnh đến pH 10,0 bằng *acid phosphoric (TT).*

Pha động A: Nước.

Pha động B: Acetonitril - nước - triethylamin (160 : 40 : 1), điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *acid phosphoric (TT).*

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương đương khoảng 25 mg lansoprazol vào bình định mức 100 ml. Thêm 70 ml dung môi pha loãng, lắc siêu âm 30 min ở nhiệt độ dưới 10 °C, thỉnh thoảng lắc tay, thêm dung môi pha loãng vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan (bằng cách lắc siêu âm) một lượng lansoprazol chuẩn trong dung môi pha loãng để được dung dịch có nồng độ 2 µg/ml.

Dung dịch kiểm tra độ nhạy: Pha loãng dung dịch đối chiếu với dung môi pha loãng để được dung dịch có nồng độ lansoprazol 0,25 µg/ml.

Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa 0,1 mg/ml lansoprazol chuẩn và 0,1 mg/ml tạp chất A chuẩn của lansoprazol trong dung môi pha loãng.

Mẫu trắng: Hỗn hợp gồm *methanol - dung môi pha loãng* (1 : 9).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 285 nm.

Thể tích tiêm: 40 µl.

Nhiệt độ buồng tiêm: 5 °C.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi sau:

https://trungtamthuoc.com/

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0	90	10
40	20	80
50	20	80
51	90	10
61	90	10

Kiểm tra sự phù hợp của hệ thống sắc ký:
Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic lansoprazol và pic tạp chất A của lansoprazol không nhỏ hơn 6.
Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu lặp lại 6 lần, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lansoprazol không được lớn hơn 10,0 %.
Tiến hành sắc ký dung dịch kiểm tra độ nhạy. Trên sắc ký đồ của dung dịch kiểm tra độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu (S/N) xác định trên pic lansoprazol không được nhỏ hơn 10.
Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch thử. Bỏ qua các pic của dung dịch thử tương ứng với các pic trên sắc ký đồ của mẫu trắng (có thể sử dụng dung dịch mẫu placebo, nếu cần). Tính hàm lượng (%) của mỗi tạp chất trong chế phẩm theo công thức:

$$(r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times (1/F) \times 100$$

Trong đó:
r_u là diện tích của từng pic tạp chất thu được từ dung dịch thử.
r_s là diện tích của pic lansoprazol thu được từ dung dịch đối chiếu.
C_s là nồng độ lansoprazol trong dung dịch đối chiếu (µg/ml).
C_u là nồng độ lý thuyết (nồng độ danh định) của lansoprazol trong dung dịch thử (µg/ml).
F là hệ số đáp ứng tương đối được trình bày trong *Bảng 1*.
Giới hạn: Xem *Bảng 1*.

Bảng 1

Tên chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối (F)	Giới hạn (%)
Lansoprazol *N*-oxid	0,8	1,3	0,2
Lansoprazol	1,0	---	---
Tạp chất A (Lansoprazol sulfon)	1,1	0,82	0,4
Tạp chất B (Lansoprazol sulfid)	1,2	1,0	0,2
Tạp chất khác	---	1,0	0,2
Tổng các tạp chất	---	---	1,5

Ghi chú:
Lansoprazol *N*-oxid: [[(1-*H*-Benzimidazol-2-yl)sulfinyl]methyl]-3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-pyridin 1-oxid.
Tạp chất A: 2-([[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl]methyl]sulfonyl)benzimidazol.
Tạp chất B: 2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-pyrdin-2-yl]methyl]sulfanyl]-1*H*-benzimidazol.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)
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 (TT)*, 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 (TT)* (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 (TT)* (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 bột thuốc; áp suất không quá 5 mmHg; phosphor pentoxyd; 60 °C; 5 h).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hỗn hợp gồm *nước - acetonitril - triethylamin* (60 : 40 : 1), điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *acid phosphoric (TT)*. Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung môi pha loãng: Hỗn hợp gồm *nước - acetonitril - triethylamin* (60 : 40 : 1), điều chỉnh đến pH 10,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.
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 (TT)* (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 (TT)*, 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.

https://trungtamthuoc.com/

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký 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 lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký 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 $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ của lansoprazol chuẩn.

Bảo quản

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

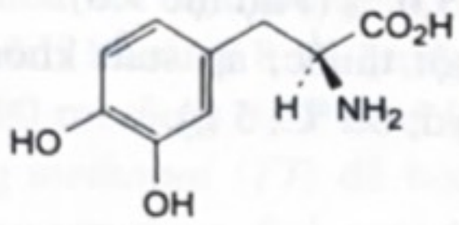
Loại thuốc

Ức chế bơm proton, điều trị loét dạ dày, tá tràng.

Hàm lượng thường dùng

15 mg; 30 mg.

LEVODOPA



$C_9H_{11}NO_4$ 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 gần như trắng.

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

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

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).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch trước khi dùng.

Pha động A: Dung dịch đệm phosphat 0,1 M pH 3,0 (TT).

Pha động B: Methanol - dung dịch đệm phosphat 0,1 M pH 3,0 (18 : 85).

Dung dịch A: Dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong dung dịch 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 50,0 ml bằng dung dịch A. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với dung dịch A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 8 mg *tyrosin (TT)* (tạp chất B) và 4 mg 3-methoxy-L-tyrosin (L-isomer của tạp chất C) trong 2 ml dung dịch thử và pha loãng thành 50 ml bằng dung dịch A. Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng dung dịch A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *di-isobutyloctadecylsilyl silica gel hình cầu dùng cho sắc ký* (5 µm), kích thước lỗ xốp 8 nm.

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:

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 - 18	90	10
18 - 22	90 → 0	10 → 100
22 - 35	0	100

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

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B và C. Thời gian lưu tương đối so với levodopa (thời gian lưu khoảng 6 min) của tạp chất A khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 2; tạp chất C khoảng 3,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của levodopa và pic của tạp chất B ít nhất là 10.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất B với hệ số hiệu chỉnh là 2,2.

Giới hạn:

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 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 (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 (1) (0,1 %).

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không

https://trungtamthuoc.com/

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 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 0,3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,03 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: (2*S*)-2-amino-3-(2,4,5-trihydroxyphenyl) propanoic acid.
Tạp chất B: (2*S*)-2-amino-3-(4-hydroxyphenyl) propanoic acid (tyrosin).
Tạp chất C: Acid (2*RS*)-2-amino-3-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl) propanoic (3-methoxy-DL-tyrosin).

Tạp chất đồng phân đối quang
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.
Pha động: Hòa tan riêng biệt 200 mg *đồng acetat (TT)* và 387 mg *N,N-dimethyl-L-phenylalanin (TT)* trong 250 ml *nước,* trộn hai dung dịch và điều chỉnh ngay tới pH 4,0 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 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 với pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg *D-dopa (TT)* (tạp chất D) trong 10 ml dung dịch thử. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml với pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh là *end-capped octadecylsilyl silica gel hình cầu dùng cho sắc ký* (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:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp đôi thời gian lưu của levodopa.
Thời gian lưu tương đối so với levodopa (thời gian lưu khoảng 7 min) của tạp chất D khoảng 0,4.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2). Độ phân giải giữa pic của tạp chất D với pic của levodopa ít nhất là 5.
Giới hạn:
Diện tích pic của 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-dihydroxy-phenyl)propanoic (D-dopa).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 1,0 % (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 0,150 g chế phẩm trong 5 ml *acid formic khan(TT)*, đun nóng nếu cần. 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 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 LEVONORGESTREL

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 mục 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 chứa 0,01 % levonorgestrel chuẩn 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.

https://trungtamthuoc.com/

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 5 ml hỗn hợp đồng thể tích *methanol (TT)* và *nước* vào một lượng bột viên có chứa khoảng 0,18 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 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với hỗn hợp đồng thể tích *methanol (TT)* và *nước*.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,004 % ethinylestradiol chuẩn và 0,004 % levonorgestrel chuẩn 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.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 200 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp hai lần thời gian lưu của levonorgestrel.

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic ethinylestradiol và pic levonorgestrel ít nhất là 12.

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 (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 %).

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 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Với viên hàm lượng levonorgestrel dưới 100 µg

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 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 và điều kiện sắc ký thực hiện như trong phần Độ đồng đều hàm lượng với thể tích tiêm mẫu là 500 µl.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng levonorgestrel chuẩn pha trong pha động, lắc, siêu âm nếu cần để có dung dịch gốc có nồng độ levonorgestrel chuẩn chính xác khoảng 300 µg/ml. Pha loãng dung dịch thu được với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ levonorgestrel khoảng 0,06 µg/ ml.

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 môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ levonorgestrel khoảng 0,06 µg/ ml.

Với viên hàm lượng levonorgestrel lớn hơn hoặc bằng 100 µg

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) có chứa natri laury sulfat (TT) 0,1 %.*

Tốc độ quay: 75 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 Độ đồng đều hàm lượng với thể tích tiêm mẫu là 100 µl.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng levonorgestrel chuẩn pha trong pha động, lắc, siêu âm nếu cần để có dung dịch gốc có nồng độ levonorgestrel chuẩn chính xác khoảng 300 µg/ml. Pha loãng dung dịch thu được với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ levonorgestrel khoảng 1,5 µl/ml.

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 môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ levonorgestrel khoảng 1,5 µg/ml.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng levonorgestrel, $C_{21}H_{28}O_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

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. Nếu cần, pha loãng dung dịch thu được để có nồng độ levonorgestrel 6 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 6 µg/ml levonorgestrel chuẩn pha trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Cột Hypersil ODS là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic levonorgestrel

https://trungtamthuoc.com/

trên 1 m chiều dài cột không nhỏ hơn 5000.
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; 1,5 mg.

VIÊN NÉN LEVOTHYROXIN

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 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 hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 500 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M có chứa 0,2 % natri lauryl sulfat.*
Tốc độ quay: 50 r/min.
Thời gian: 45 min.
Với viên hàm lượng levothyroxin natri nhỏ hơn hoặc bằng 50 µg: Cho 2 viên vào một cốc hòa tan.
Với viên hàm lượng levothyroxin natri lớn hơn 50 µg: Cho 1 viên vào một cốc hòa tan.
Cách tiến hành:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Nước - acetonitril - acid phosphoric* (700 : 300 : 5).
Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc qua màng lọc 0,45 µm, bỏ dịch lọc đầu. *(Chú ý: Trước khi dùng màng lọc phải kiểm tra sự hấp phụ dược chất của màng lọc).*
Dung dịch chuẩn gốc: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml levothyroxin natri chuẩn trong *methanol (TT).*
Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ levothyroxin natri chuẩn tương đương nồng độ dung dịch thử.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *nitril silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm) (cột Spherisorb S5 CN là thích hợp).
Nhiệt độ cột: 40 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 500 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic levothyroxin từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 4,0 %.
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.
Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng levothyroxin natri, $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$, 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).
Pha động, điều kiện sắc ký tiến hành như mục Định lượng.
Dung dịch thử: Lấy một viên, thêm dung dịch *natri hydroxyd (TT)* 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 (TT)* 0,05 M vừa đủ để có nồng độ khoảng 0,0004 % levothyroxin natri khan.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,0004 % levothyroxin natri chuẩn trong dung dịch *natri hydroxyd (TT)* 0,05 M.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Nước - acetonitril - acid phosphoric* (700 : 300 : 5).
Dung môi pha mẫu: Hỗn hợp đồng thể tích *methanol (TT)* và dung dịch *natri hydroxyd (TT)* 0,1 M.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên. Phân tán một lượng bột viên tương đương 0,1 mg

https://trungtamthuoc.com/

levothyroxin natri khan bằng cách lắc siêu âm 10 min với 8 ml dung môi pha mẫu. Tiếp tục lắc 2 min, để nguội và thêm dung môi pha mẫu vừa đủ 10,0 ml, lọc.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,001 % levothyroxin natri chuẩn trong dung môi pha mẫu.
Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,0005 % liothyronin chuẩn và 0,0005 % levothyroxin natri chuẩn trong dung môi pha 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 sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, độ phân giải giữa hai pic chính trên sắc ký đồ thu được ít nhất bằng 4. Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, 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 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 thường dùng
50 µg, 100 µg.

VIÊN NÉN LOPINAVIR VÀ RITONAVIR

Là viên nén chứa lopinavir và ritonavir.
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 lopinavir, $C_{37}H_{48}N_4O_5$ và **ritonavir,** $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Điều kiện sắc ký, dung dịch thử thực hiện như mô tả ở mục Định lượng.
Chuẩn bị hai dung dịch đối chiếu lopinavir và ritonavir riêng rẽ có nồng độ tương ứng là 1 mg/ml và 0,25 mg/ml trong *methanol (TT)*.
Hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic lopinavir và ritonavir trên sắc ký đồ tương ứng của các dung dịch đối chiếu lopinavir và ritonavir.

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 15,7 g *decaethylen glycol monodocecyl ether (TT)* trong 1000 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Tốc độ quay: 75 r/min.
Thời gian: 120 min.
Cách tiến hành:
Xác định hàm lượng lopinavir và ritonavir hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định lấy một phần dịch hòa tan, lọc.
Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch chứa 2,2 mg/ml lopinavir chuẩn và 0,55 mg/ml ritonavir chuẩn trong *methanol (TT)*. Nếu cần, điều chỉnh nồng độ theo tỷ lệ lopinavir và ritonavir trong viên. Pha loãng dung dịch thu được bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ tương đương nồng độ lopinavir và ritonavir trong dung dịch thử.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % lượng lopinavir, $C_{37}H_{48}N_4O_5$ và ritonavir, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 120 min. Nếu có một viên có lượng lopinavir và/hoặc ritonavir hòa tan dưới 80 % thì lặp lại phép thử độ hòa tan với 6 viên khác. Độ hòa tan trung bình của 12 viên không dưới 75 % và không có viên nào có độ hòa tan dưới 60 %.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - dung dịch acid phosphoric pH 3,5 (80 : 20).
Dung dịch acid phosphoric pH 3,5: Thêm từ từ *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)* vào 1000 ml *nước* để thu được dung dịch có pH 3,5.
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 lopinavir vào bình định mức 100 ml. Thêm 80 ml *methanol (TT)*, siêu âm, để nguội về nhiệt độ phòng và thêm *methanol (TT)* đến vạch, lắc đều, lọc.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 1 mg/ml lopinavir chuẩn và 0,25 mg/ml ritonavir chuẩn trong *methanol (TT)*. Nếu cần điều chỉnh nồng độ của dung dịch chuẩn theo tỉ lệ của lopinavir và ritonavir trong viên.
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: 30 °C.

https://trungtamthuoc.com/

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Thời gian chạy sắc ký: 10 min.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic của lopinavir và ritonavir ít nhất là 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lopinavir và ritonavir từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.
Tính hàm lượng phần trăm của lopinavir, $C_{37}H_{48}N_4O_5$ và ritonavir, $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, 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 $C_{37}H_{48}N_4O_5$ trong lopinavir chuẩn và $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ trong ritonavir chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Thuốc điều trị HIV.

Hàm lượng thường dùng
100 mg lopinavir và 25 mg ritonavir.
200 mg lopinavir và 50 mg ritonavir.

MAGNESI STEARAT

Magnesi stearat là hỗn hợp các muối của magnesi với các acid béo, chứa những tỷ lệ thay đổi của magnesi palmitat và magnesi stearat có nguồn gốc động vật hoặc thực vật, 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 hoặc gần như trắng, mịn, nhẹ, sờ nhờn tay. Thực tế không tan trong nước và ethanol khan.

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 peroxyd (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 peroxyd (TT)*. Pha loãng lớp nước thành 50,0 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 Định lượng acid stearic và acid palmitic, thời gian lưu của 2 pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của 2 pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
D. Thêm 1 ml *dung dịch amoniac loãng (TT)* vào 1 ml dung dịch S, tủa trắng tạo thành, tủa này tan khi thêm 1 ml *dung dịch amoni clorid (TT)*. Thêm 1 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 12 % (TT)*, xuất hiện tủa kết tinh màu trắng.

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_4)* 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 %.
Pha loãng 10,0 ml dung dịch S thành 40 ml bằng *nước*. Trung hòa bằng *acid nitric (TT)* nếu cần, sử dụng chỉ thị *quỳ (TT)*. Thêm 1 ml *acid nitric (TT)*, 1 ml dung dịch *bạc nitrat (TT)* 0,1 M và pha loãng thành 50 ml bằng *nước*. Trộn đều, để yên 5 min, tránh ánh sáng. Ống thử không được đục hơn ống mẫu được chuẩn bị đồng thời trong cùng điều kiện nhưng thay dung dịch thử bằng 1,4 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,02 M (TT)*.

Sulfat
Không được quá 1,0 %.
Pha loãng 6,0 ml dung dịch S thành 40 ml bằng *nước*. Trung hòa bằng *acid hydrocloric (TT)* nếu cần, sử dụng chỉ thị *quỳ (TT)*. Thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 3 M (TT)*, 3 ml dung dịch *bari clorid (TT)* 12 % và pha loãng thành 50 ml bằng *nước*. Trộn đều và để yên 10 min. Độ đục tạo thành trong ống thử không được đậm hơn độ đục trong ống mẫu được chuẩn bị đồng thời trong cùng điều kiện nhưng thay dung dịch thử bằng 3,0 ml *dung dịch acid sulfuric 0,02 M (TT)*.

Cadmi
Không được quá 3 phần triệu.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).
Chú ý: Dùng nước đã được chạy qua cột chứa các lớp nhựa trao đổi ion có tính acid mạnh và base mạnh để chuẩn bị các dung dịch nước và rửa các dụng cụ thủy tinh trước khi sử dụng. Các thuốc thử phải có hàm lượng cadmi, chì và niken thấp; các dung dịch thuốc thử phải được bảo quản trong bình thủy tinh borosilicat. Ngâm dụng cụ thủy tinh

https://trungtamthuoc.com/

trong *dung dịch acid nitric 8 M (TT)* ấm trong 30 min, rửa bằng nước khử ion.

Dung dịch mẫu trắng: Pha loãng 25 ml *acid nitric không có cadmi và chì (TT)* thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch ổn định: Hòa tan 20 g *amoni dihydrophosphat (TT)* và 1 g *magnesi nitrat (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Hoặc có thể dùng chất nền ổn định phù hợp theo khuyến cáo của nhà sản xuất.

Dung dịch thử: Cân 100,0 mg chế phẩm và cho vào dụng cụ phá mẫu bằng polytetrafluoroethylen, thêm 2,5 ml *acid nitric không có cadmi và chì (TT)*. Đậy chặt dụng cụ phá mẫu (Chú ý khi sử dụng dụng cụ phá mẫu phải đảm bảo an toàn theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Không dùng các dụng cụ có viền hoặc bọc kim loại có tiếp xúc với huỳnh quang trước đó tránh nguy cơ tạp nhiễm kim loại do acid ăn mòn). Phá mẫu ở 170 °C trong 3 h. Để nguội trong không khí về nhiệt độ phòng theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Đặt dụng cụ phá mẫu trong tủ hốt và mở cẩn thận vì khí ăn mòn có thể thoát ra. Hòa tan cắn bằng *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị dung dịch 0,0030 µg/ml Cd bằng cách pha loãng thích hợp dung dịch *cadmi nitrat tetra hydrat (TT)* 0,00825 µg/ml trong dung dịch mẫu trắng.

Dung dịch thử pha loãng: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng dung dịch mẫu trắng.

Chuẩn bị các hỗn hợp gồm dung dịch thử pha loãng, dung dịch đối chiếu và dung dịch mẫu trắng theo các tỷ lệ sau: (1,0 : 0 : 1,0); (1,0 : 0,5 : 0,5); (1,0 : 1,0 : 0). Thêm 50 µl dung dịch ổn định vào mỗi hỗn hợp và trộn đều. Các dung dịch thu được có nồng đồ cadmi lần lượt là 0 µg/ml; 0,00075 µg/ml; 0,0015 µg/ml (giữ phần còn lại của dung dịch thử để sử dụng cho thử nghiệm Chì và Niken).

Điều kiện tiến hành:

Nguồn bức xạ: Đèn cathod rỗng cadmi.

Bước sóng: 228,8 nm.

Bộ phận hóa hơi nguyên tử là lò graphit.

Giá đỡ mẫu lồng trong ống graphit được phủ lớp nhiệt phân.

Cách tiến hành:

Sử dụng chương trình nhiệt độ được nhà sản xuất máy khuyến cáo. Một ví dụ về các thông số nhiệt độ để phân tích cadmi như sau:

Các giai đoạn	Nhiệt độ cuối cùng (°C)	Thời gian gia nhiệt (s)	Thời gian giữ nhiệt (s)
Làm khô	110	10	20
Tro hóa	600	10	30
Nguyên tử hóa	1800	0	5

Chì

Không được quá 10 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

Chú ý: Dùng nước đã được chạy qua cột chứa các lớp nhựa trao đổi ion có tính acid mạnh và base mạnh để chuẩn bị các dung dịch nước và rửa các dụng cụ thủy tinh trước khi sử dụng. Các thuốc thử phải có hàm lượng cadmi, chì và niken thấp; các dung dịch thuốc thử phải được bảo quản trong bình thủy tinh borosilicat. Ngâm dụng cụ thủy tinh trong *dung dịch acid nitric 8 M (TT)* ấm trong 30 min, rửa bằng nước khử ion.

Dung dịch mẫu trắng: Sử dụng dung dịch mẫu trắng ở phép thử Cadmi.

Dung dịch ổn định: Sử dụng dung dịch ổn định ở phép thử Cadmi.

Dung dịch thử: Sử dụng dung dịch thử ở phép thử Cadmi.

Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị dung dịch 0,100 µg/ml Pb bằng cách pha loãng thích hợp *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT)* trong dung dịch mẫu trắng.

Chuẩn bị các hỗn hợp gồm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và dung dịch mẫu trắng theo các tỷ lệ sau: (1,0 : 0 : 1,0); (1,0 : 0,5 : 0,5); (1,0 : 1,0 : 0). Thêm 50 µl dung dịch ổn định vào mỗi hỗn hợp và trộn đều. Các dung dịch thu được có nồng độ chì lần lượt là 0 µg/ml; 0,025 µg/ml; 0,05 µg/ml.

Điều kiện tiến hành:

Nguồn bức xạ: Đèn cathod rỗng chì.

Bước sóng: 283,3 nm.

Bộ phận hóa hơi nguyên tử là lò graphit.

Giá đỡ mẫu lồng trong ống graphit được phủ lớp nhiệt phân.

Cách tiến hành:

Sử dụng chương trình nhiệt độ được nhà sản xuất khuyến cáo. Một ví dụ về các thông số nhiệt độ để phân tích chì như sau:

Các giai đoạn	Nhiệt độ cuối cùng (°C)	Thời gian gia nhiệt (s)	Thời gian giữ nhiệt (s)
Làm khô	110	10	20
Tro hóa	450	10	30
Nguyên tử hóa	2000	0	5

Nickel

Không được quá 5 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

Chú ý: Dùng nước đã được chạy qua cột chứa các lớp nhựa trao đổi ion có tính acid mạnh và base mạnh để chuẩn bị các dung dịch nước và rửa các dụng cụ thủy tinh trước khi sử dụng. Các thuốc thử phải có hàm lượng cadmi, chì và niken thấp; các dung dịch thuốc thử phải được bảo quản trong bình thủy tinh borosilicat. Ngâm dụng cụ thủy tinh trong *dung dịch acid nitric 8 M (TT)* ấm trong 30 min, rửa bằng nước khử ion.

Dung dịch mẫu trắng: Sử dụng dung dịch mẫu trắng ở phép thử Cadmi.

https://trungtamthuoc.com/

Dung dịch ổn định: Sử dụng dung dịch ổn định ở phép thử Cadmi.

Dung dịch thử: Sử dụng dung dịch thử ở phép thử Cadmi.

Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị dung dịch 0,050 µg/ml Ni bằng cách pha loãng thích hợp dung dịch *niken nitrat hexahydrat (TT)* 0,2477 µg/ml trong dung dịch mẫu trắng. Chuẩn bị các hỗn hợp gồm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và dung dịch mẫu trắng theo các tỷ lệ sau: (1,0 : 0 : 1,0); (1,0 : 0,5 : 0,5); (1,0 : 1,0 : 0). Thêm 50 µl dung dịch ổn định vào mỗi hỗn hợp và trộn đều. Các dung dịch thu được có nồng độ nickel lần lượt là 0 µg/ml; 0,0125 µg/ml; 0,025 µg/ml.

Điều kiện tiến hành:

Nguồn bức xạ: Đèn cathod rỗng nickel.

Bước sóng: 232,0 nm.

Bộ phận hóa hơi nguyên tử là lò graphit.

Giá đỡ mẫu lồng trong ống graphit được phủ lớp nhiệt phân.

Cách tiến hành:

Sử dụng chương trình nhiệt độ được nhà sản xuất khuyến cáo. Một ví dụ về các thông số nhiệt độ để phân tích nickel như sau:

Các giai đoạn	Nhiệt độ cuối cùng (°C)	Thời gian gia nhiệt (s)	Thời gian giữ nhiệt (s)
Làm khô	110	10	20
Tro hóa	1000	20	30
Nguyên tử hóa	2300	0	5

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 6,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6)

Tổng số vi khuẩn hiếu khí: Không được quá 10^3 CFU/g chế phẩm.

Tổng số nấm: Không được quá 10^2 CFU/g chế phẩm.

Chế phẩm không được có *E.coli, Salmonella.*

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 khan (TT)*, 5 ml *amoniac đậm đặc (TT)*, 3 ml *đệm amoniac 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 tiến hành mẫu trắng.

1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 2,431 mg magnesi (Mg).

Acid stearic và acid palmitic

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm bằng 5 ml *dung dịch boron trifluorid trong methanol (TT)* trong 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. Gạn lấy lớp dung môi hữu cơ và làm khô qua 0,1 g *natri sulfat khan (TT)* (đã được rửa trước bằng *heptan (TT)*. Lấy 1,0 ml pha loãng với *heptan (TT)* thành 10,0 ml.

Dung dịch đối chiếu: 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 (TT)* (độ dày lớp phim 0,5 µm).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký (TT)*, 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)
0 - 2	70
2 - 36	70 → 240
36 - 41	240

Cách tiến hành:

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, thời gian lưu tương đối so với methyl stearat: methyl palmitat khoảng 0,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải của pic methyl palmitat và pic methyl stearat ít nhất là 5,0.

Tiến hành tiêm 6 lần dung dịch đối chiếu, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic methyl palmitat và methyl stearat nhỏ hơn 3,0 %; độ lệch chuẩn tương đối của tỷ lệ diện tích pic methyl palmitat so với diện tích pic methyl stearat nhỏ hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng (%) của acid stearic và acid palmitic theo phương pháp chuẩn hóa.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Tá dược.

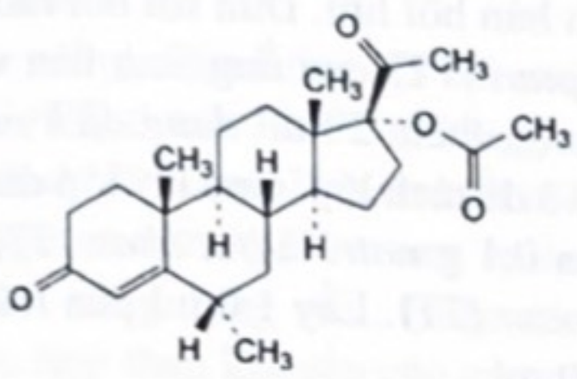
ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU

Các đặc tính như Phân bố kích thước hạt, diện tích bề mặt riêng có thể liên quan đến việc sử dụng magnesi stearat làm chất làm trơn chảy trong viên nén và nang và có thể được đưa vào tiêu chuẩn chất lượng với yêu cầu và phương pháp phù hợp.

Phân tích nhiệt (Phụ lục 6.12).

https://trungtamthuoc.com/

MEDROXYPROGESTERON ACETAT



$C_{24}H_{34}O_4$ P.t.l: 386,5

Medroxyprogesteron acetat là 6α-methyl-3,20-dioxopregn-4-en-17-yl acetat, phải chứa từ 97,0 % đến 103,0 % $C_{24}H_{34}O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng đến trắng ngà. Không mùi, nóng chảy ở 205 °C, bền trong không khí. Không tan trong nước, dễ tan trong cloroform, tan trong aceton và dioxan, hơi tan trong ethanol 96 % và methanol, khó 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 medroxyprogesteron acetat chuẩn.

B. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chế phẩm và dung dịch medroxyprogesteron acetat chuẩn có nồng độ 10 µg/ml trong *ethanol 96 % (TT)* ở bước sóng 241 nm. Độ hấp thụ riêng của chế phẩm (tính theo chế phẩm đã làm khô) không được lệch quá 2,0 % so với độ hấp thụ riêng của medroxyprogesteron acetat chuẩn.

Góc quay cực riêng

Từ +45° đến +51° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chế phẩm 10 mg/ml trong *dioxan (TT)*, đo ở 25 °C.

Tạp chất A

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

Bản mỏng: *Silica gel.*

Dung môi khai triển: *Hexan - tert-butyl methyl ether - tetrahydrofuran* (45 : 45 : 10).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 20 mg/ml chế phẩm trong *methylen clorid (TT).*

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 20 mg/ml medroxyprogesteron acetat chuẩn và 0,1 mg/ml tạp chất A chuẩn của medroxyprogesteron acetat trong *methylen clorid (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 10 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí và tiếp tục triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Sấy khô bản mỏng ở 120 °C trong 10 min. Phun thuốc thử là dung dịch *acid p-tolulensulfonic* 200 mg/ml trong *ethanol 96 % (TT)*, sấy bản mỏng ở 120 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết có huỳnh quang xanh lam với R_f lớn hơn R_f của vết medroxyprogesteron acetat không được đậm màu hơn vết tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 4,5β-Dihydromedroxyprogesteron acetat.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril - nước* (60 : 40).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 2,5 mg/ml chế phẩm trong pha động.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 40 µg/ml megestrol acetat và 40 µg/ml medroxyprogesteron acetat chuẩn trong pha động.

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 254 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 của megestrol acetat và medroxyprogesteron acetat ít nhất là 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic medroxyprogesteron acetat từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 3,0 %.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào không được lớn hơn 0,5 lần 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 0,75 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 3 h).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril - nước* (40 : 60).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 1 mg/ml chế phẩm trong *acetonitril (TT).*

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 1 mg/ml medroxyprogesteron acetat chuẩn trong *acetonitril (TT).*

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh 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:

Sưu tầm và chia sẻ bởi
Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

https://trungtamthuoc.com/

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic medroxyprogesteron acetat không lớn hơn 2, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic medroxyprogesteron acetat từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm $C_{24}H_{34}O_4$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trê sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{34}O_4$ trong medroxyprogesteron acetat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở 25 °C, khi vận chuyển có thể cho phép bảo quản trong khoảng nhiệt độ 15 °C đến 30 °C.

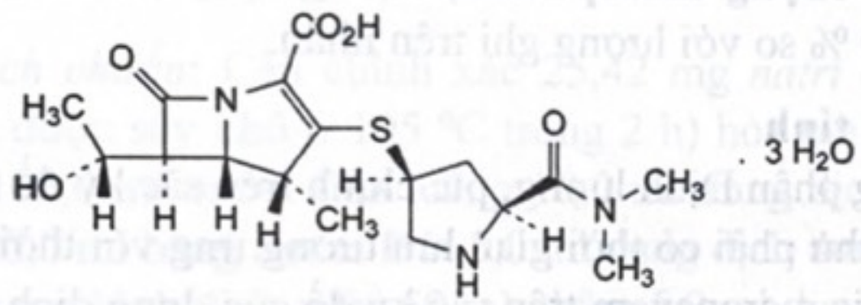
Loại thuốc

Hormon progestogen.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

MEROPENEM TRIHYDRAT



$C_{17}H_{25}N_3O_5S.3H_2O$ P.t.l: 437,5

Meropenem trihydrat là acid (4*R*,5*S*,6*S*)-3-[[(3*S*,5*S*)-5-[(dimethylamino)carbonyl]pyrrolidin-3-yl]sulfanyl]-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylic trihydrat, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_{17}H_{25}N_3O_5S$, tính theo chế phẩm khan.

Sản phẩm được bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men hoặc được tổng hợp hoàn toàn.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay màu vàng nhạt. Hơi tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 % 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 meropenem trihydrat chuẩn.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 20 ml *dung dịch natri hydrocarbonat 5 % (TT)*.

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).

pH

Từ 4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 0,20 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 -21° đến -17°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,125 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).

Chuẩn bị dung dịch thử (1), (2) và dung dịch đối chiếu (3) ngay trước khi dùng. Chuẩn bị và bảo quản dung dịch đối chiếu (1) ở 4 °C và dùng trong vòng 6 h sau pha.

Pha động: *Acetonitril - dung dịch đệm* (7 : 100).

Dung dịch đệm: Thêm 1,0 ml *triethylamin (TT)* vào 900 ml *nước dùng cho sắc ký*, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng (TT)*, thêm *nước dùng cho sắc ký* vừa đủ 1000,0 ml.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong dung dịch đệm và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Để tạo tạp chất A và B, đun nóng 10 ml dung dịch thử (1) đến 60 °C trong khoảng 20 min hoặc để 10 ml dung dịch thử (1) ở nhiệt độ phòng trong khoảng 8 h.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50,0 mg meropenem trihydrat chuẩn trong pha động 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 *base-deactivated 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: 1,6 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

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

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của meropenem.

Thời gian lưu tương đối so với meropenem (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất A khoảng 0,5; 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 và pic của meropenem ít nhất là 5,0.

https://trungtamthuoc.com/

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 1,6.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh 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 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 (1) (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 (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ 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) (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 %).

Với meropenem trihydrat được tổng hợp hoàn toàn:

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 %).

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*R*,5*S*)-5-[(1*S*,2*R*)-1-carboxy-2-hydroxypropyl]-3-[[(3*S*,5*S*)-5-[(dimethylamino)carbonyl]pyrrolidin-3-yl]sulfanyl]-4-methyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrrol- 2-carboxylic.

Tạp chất B: Acid (4*R*,5*S*,6*S*)-3-[[(3*S*,5*S*)-1-[(2*S*,3*R*)-2-[(2*S*,3*R*)-5-carboxy-4[[(3*S*,5*S*)-5-[(dimethylamino)carbonyl]pyrrolidin-3-yl]sulfanyl]-3-methyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-2-yl]-3-hydroxybutanoyl]-5-[(dimethylamino)carbonyl]pyrrolidin-3-yl]sulfanyl]-6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylic.

Nước

Từ 11,4 % đến 13,4 % (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.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,125 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.

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

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ 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 $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ trong meropenem trihydrat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Nếu chế phẩm vô trùng thì bảo quản trong đồ đựng vô trùng, kín.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm carbapenem.

Chế phẩm

Bột pha tiêm.

BỘT PHA TIÊM MEROPENEM

Bột pha tiêm meropenem là hỗn hợp vô khuẩn của meropenem và natri carbonat đóng trong lọ kín.

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 meropenem, $C_{17}H_{25}N_3O_5S$, từ 90,0 % đến 120,0 % 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 meropenem trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH

Dung dịch chế phẩm chứa 50 mg/ml meropenem trong *nước* phải có pH từ 7,3 đến 8,3 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Thêm 1 ml *triethylamin (TT)* vào 900 ml *nước*. Điều chỉnh đến pH 5,0 ± 0,1 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (70 : 1000).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm để thu được dung dịch chứa 5 mg/ml meropenem trong dung dịch đệm. Dùng ngay sau khi pha.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,029 mg/ml meropenem chuẩn trong dung dịch đệm. Bảo quản dung dịch trong tủ lạnh ngay sau khi pha và dùng trong vòng 24 h.

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: 1,6 ml/min (Điều chỉnh tốc độ dòng để thời gian lưu của meropenem từ 5 min đến 7 min).

Thể tích tiêm: 10 µl.

https://trungtamthuoc.com/

Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của meropenem.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, hệ số đối xứng của pic meropenem không lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %. Các tạp chất chính có thể quan sát ở thời gian lưu tương đối so với meropenem là khoảng 0,45 (tạp chất A) và khoảng 1,9 (tạp chất B).
Tính phần trăm mỗi tạp chất dựa vào diện tích pic tạp chất, nếu có, trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic meropenem trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu và hàm lượng của meropenem chuẩn.
Giới hạn:
Tạp chất A: Không được quá 0,8 %.
Tạp chất B: Không được quá 0,6 %.

Hàm lượng natri
Phải từ 80 % đến 120 % so với lượng ghi trên nhãn.
Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4).
Dung dịch A: Hòa tan 38,1 g *kali clorid (TT)* trong 1000 ml *nước*.
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 25,42 mg *natri clorid (TT)* (đã được sấy khô ở 105 °C trong 2 h) hòa tan trong vừa đủ 100,0 ml *nước*. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml bằng *nước*. Hút 5,0 ml dung dịch thu được chuyển sang bình định mức 50 ml, thêm 5,0 ml dung dịch A và thêm *nước* đến định mức, lắc đều.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 50 mg meropenem, hòa tan bằng *nước* và thêm *nước* vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng 25,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml bằng *nước*. Hút 5,0 ml dung dịch thu được chuyển sang bình định mức 50 ml, thêm 5,0 ml dung dịch A và thêm *nước* đến định mức, lắc đều.
Dung dịch mẫu trắng: *Dung dịch A - nước* (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 ở 589,6 nm. Từ độ hấp thụ của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử, nồng độ natri trong dung dịch chuẩn, tính hàm lượng phần trăm natri trong thuốc tiêm.

Mất khối lượng do làm khô
Từ 9,0 % đến 12,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,0 g; chân không, 65 °C, 6 h).

Nội độc tố vi khuẩn
Không được quá 0,125 EU/mg meropenem (Phụ lục 13.2).

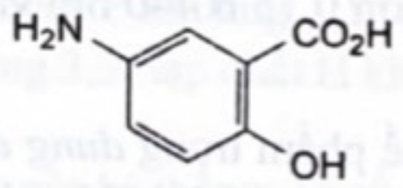
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm: Pha loãng 15 ml dung dịch *tetrabutylammoni hydroxyd (TT)* 25 % trong *nước* thành 750 ml bằng *nước*. Điều chỉnh đến pH 7,5 ± 0,1 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)*.
Pha động: Acetonitril - methanol - dung dịch đệm (150 : 100 : 750).
Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 55 mg meropenem chuẩn hòa tan trong *nước* vừa đủ 50,0 ml. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động. Bảo quản dung dịch trong tủ lạnh ngay sau khi pha và dùng trong vòng 24 h.
Dung dịch thử: Cân và xác định khối lượng trung bình của bột thuốc trong 10 lọ, trộn đều bột thuốc. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 100 mg meropenem, hòa tan trong *nước* vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng 10,0 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 300 nm.
Tốc độ dòng: 1,5 ml/min (Điều chỉnh tốc độ dòng để thời gian lưu của meropenem từ 6 min đến 8 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, hệ số đối xứng của pic meropenem không lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.
Tính hàm lượng phần trăm meropenem, $C_{17}H_{25}N_3O_5S$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ của meropenem chuẩn.

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

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm carbapenem.

Hàm lượng thường dùng
0,5 g; 1 g.

MESALAZIN



$C_7H_7NO_3$ P.t.l: 153,1

Mesalazin là acid 5-amino-2-hydroxybenzoic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_7H_7NO_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột hay tinh thể màu gần như trắng hay xám nhạt hay

https://trungtamthuoc.com/

hồng nhạt. Rất khó tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %. Tan trong các dung dịch kiềm loãng hoặc dung dịch acid hydrocloric 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 mesalazin chuẩn.

B. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 10 ml *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 này thành 200,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 210 nm đến 250 nm, dung dịch phải cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 230 nm và độ hấp thụ riêng tại bước sóng cực đại phải từ 430 đến 450.

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

Bản mỏng: *Silica gel.*

Dung môi khai triển: *Acid acetic băng - methanol - methyl isobutyl keton* (10 : 40 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 5 ml hỗn hợp gồm *acid acetic băng - nước* (1 : 1) và pha loãng thành 10,0 ml bằng *methanol (TT).*

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg mesalazin chuẩn trong 5 ml hỗn hợp gồm *acid acetic băng - nước* (1 : 1) và pha loãng thành 10,0 ml bằng *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 2/3 chiều dài bản mỏng. 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 có vị trí, màu sắc và kích thước giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Duy trì các dung dịch ở 40 °C trong quá trình chuẩn bị mẫu và khi đo.

Hòa tan 0,5 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 phải trong (Phụ lục 9.2). Đo ngay độ hấp thụ của dung dịch ở 440 nm và 650 nm. Độ hấp thụ không được lớn hơn 0,15 ở 440 nm và 0,10 ở 650 nm.

Các chất khử

Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Thêm 0,2 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* và 0,25 ml *dung dịch iod 0,01 M (TT)*. Để yên 2 min, dung dịch phải có màu xanh lam hoặc màu nâu tím.

Tạp chất A và C

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

Pha động A: Hòa tan 1,0 g *acid phosphoric (TT)* và 2,2 g *acid percloric (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

Pha động B: Hòa tan 1,0 g *acid phosphoric (TT)* và 1,7 g *acid percloric (TT)* trong *acetonitril* (TT_1) và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg tạp chất C chuẩn của mesalazin trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của mesalazin trong pha động A và pha loãng thành 250,0 ml bằng pha động A. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động A. Trộn đều 5,0 ml dung dịch thu được với 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1).

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* (3 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 - 8	100	0
8 - 25	100 → 40	0 → 60

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 (1) để xác định pic của tạp chất C.

Thời gian lưu tương đối so với mesalazin (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất C khoảng 0,9.

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 C và pic của mesalazin ít nhất là 3,0.

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 (2) (200 phần triệu).

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 4 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (200 phần triệu).

Ghi chú:

Tạp chất A: 4-Aminophenol.

Tạp chất C: 2-Aminophenol.

https://trungtamthuoc.com/

Tạp chất K

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol (TT) - dung dịch đệm pH 8,0* (15 : 85).

Dung dịch đệm pH 8,0: Dung dịch chứa 1,41 g/L *kali dihydrophosphat (TT)* và 0,47 g/L *dinatri hydrophosphat dihydrat (TT)* được điều chỉnh đến pH 8,0 bằng dung dịch *natri hydroxyd (TT)* 4,2 %.

Dung dịch thử: Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 20,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 27,8 mg *anilin hydroclorid (TT)* trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 0,20 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động. Tiếp tục pha loãng 0,20 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh *octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 205 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của tạp chất K.

Thời gian lưu của tạp chất K khoảng 15 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic chính.

Giới hạn:

Tạp chất K: Diện tích pic tạp chất K không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (10 phần triệu).

Ghi chú:

Tạp chất K: Anilin.

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: Hòa tan 6,9 g *natri dihydrophosphat monohydrat (TT)* trong 950 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 6,2 bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Pha động B: *Acetonitril - pha động A* (40 : 60).

Dung dịch thử: Siêu âm để hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* 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 dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg mesalazin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất F, J và P) trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg *acid 4-aminosalicylic (TT)* (tạp chất E), 5 mg *acid 2,5-dihydroxybenzoic (TT)* (tạp chất G), 15 mg *acid salicylic (TT)* (tạp chất H), 5 mg *acid 2-clorobenzoic (TT)* (tạp chất L), 5 mg *acid 2-cloro-5-nitrobenzoic (TT)* (tạp chất M), 10 mg *acid sulfanilic (TT)* (tạp chất O), 5 mg *acid 3-nitrosalicylic (TT)* (tạp chất R) trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (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 *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 3,0 mg *acid 2-clorobenzoic (TT)* (tạp chất L) trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (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 acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl amorphous organosilica polymer dùng cho phương pháp sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °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 như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 8	100	0
8 - 20	100 → 85	0 → 15
20 - 40	85 → 25	15 → 75
40 - 60	25 → 0	75 → 100

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo mesalazin 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 F, J và P. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất E, G, H, L, M, O và R.

Thời gian lưu tương đối so với mesalazin (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất O khoảng 0,5; tạp chất J khoảng 0,6; tạp chất E khoảng 0,8; tạp chất F khoảng 1,36; tạp chất G khoảng 1,44; tạp chất P khoảng 1,5; tạp chất L khoảng 2,0; tạp chất M khoảng 3,3; tạp chất H khoảng 3,5; tạp chất R khoảng 5,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 3,0; 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 mesalazin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2). Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic tạp chất L.

https://trungtamthuoc.com/

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất E là 1,3; tạp chất G là 1,4; tạp chất H là 1,4; tạp chất J là 2,0; tạp chất L là 4,5; tạp chất M là 1,7; tạp chất O là 0,6; tạp chất P là 0,6; tạp chất R là 1,3.

Giới hạn:

Tạp chất H: Diện tích pic tạp chất H 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 F, J, O, P: 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 E, G, L, M, R: Với mỗi tạp chất, diện tích pic 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 (1) (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 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 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,03 %).

Ghi chú:

Tạp chất B: 3-Aminophenol.
Tạp chất D: Acid 3-aminobenzoic.
Tạp chất E: Acid 4-amino-2-hydroxybenzoic (Acid 4-aminosalicylic).
Tạp chất F: Acid 3-amino-2-hydroxybenzoic (Acid 3-aminosalicylic).
Tạp chất G: Acid 2,5-dihydroxybenzoic.
Tạp chất H: Acid 2-hydroxybenzoic (Acid salicylic).
Tạp chất I: Acid 2-hydroxy-5-(phenyldiazenyl)benzoic (Acid phenylazosalicylic).
Tạp chất J: Acid 3,5-diamino-2-hydroxybenzoic (Acid 3,5-diaminosalicylic).
Tạp chất L: Acid 2-clorobenzoic.
Tạp chất M: Acid 2-cloro-5-nitrobenzoic.
Tạp chất N: Acid 2-hydroxy-5-nitrobenzoic (Acid 5-nitrosalicylic).
Tạp chất O: Acid 4-aminobenzensulfonic (Acid sulfanilic).
Tạp chất P: Acid 5-amino-2-hydroxy-3-(4-sulfophenyl)benzoic (Acid 3-(4-sulfophenyl)-5-aminosalicylic).
Tạp chất Q: Acid 2-cloro-3-nitrobenzoic.
Tạp chất R: Acid 2-hydroxy-3-nitrobenzoic (Acid 3-nitrosalicylic).
Tạp chất S: Acid 2-hydroxy-5-[(2-carboxy-4-aminophenyl)amino]benzoic.

Clorid

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 1,50 g chế phẩm trong 50 ml *acid formic khan (TT)*. Thêm 100 ml *nước* và 5 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch bạc nitrat 0,005 M (TT)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,005 M (TT)* tương đương với 0,1773 mg Cl.

Sulfat

Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).

Lắc 1,0 g chế phẩm với 20 ml *nước cất* trong 1 min và lọc. Dùng 15 ml dịch lọc 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 0,2 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *nước* sôi, làm nguội nhanh về nhiệt độ phòng và 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 15,31 mg $C_7H_7NO_3$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

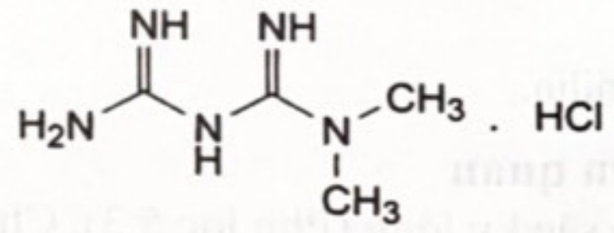
Loại thuốc

Thuốc điều trị viêm loét đại trực tràng.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

METFORMIN HYDROCLORID



$C_4H_{11}N_5.HCl$ 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 hoặc gần như 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.

https://trungtamthuoc.com/

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 G.
Dung môi khai triển: Acid acetic băng - butanol - nước (10 : 40 : 50), sử dụng lớp trên.
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 3/4 bản mỏng. 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 (TT)* 10 %, dung dịch *kali fericyanid (TT)* 10 % và *dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT)* (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 *nước* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. 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 đều, 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. Đun nóng dung dịch tới 50 °C và làm nguội về nhiệt độ phòng.
Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất F

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: *Acid phosphoric - nước* (0,1 : 99,9).
Pha động B: *Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT).*
Dung dịch tạo dẫn xuất: Hòa tan 1 ml *fluorodinitrobenzen (TT)* trong 100 ml *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT)*, chuẩn bị ngay trước khi dùng.
Dung dịch mẫu trắng: Thêm 100 µl *triethylamin* (TT_1), 1,0 ml dung dịch tạo dẫn xuất vào 5,0 ml *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT)*. Trộn đều, đun nóng ở 60 °C trong 30 min. Làm nguội, pha loãng thành 10,0 ml bằng *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT).*
Dung dịch thử: Phân tán 10,0 mg chế phẩm trong 5,0 ml *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT)*, siêu âm trong 5 min. Thêm 100 µl *triethylamin* (TT_1), 1,0 ml dung dịch tạo dẫn xuất. Lắc kĩ và đun nóng ở 60 °C trong 30 min. Làm nguội, pha loãng thành 10,0 ml bằng *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT)*. Lọc hoặc ly tâm với lực 800 *g* trong 5 min trước khi sử dụng. Chuẩn bị ngay trước khi dùng.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 1,0 ml tạp chất F chuẩn trong 100,0 ml *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT).* Pha loãng 2,5 ml dung dịch thu được với 100 ml *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT)* [dung dịch (1)]. Hút 1,0 ml dung dịch (1), thêm 5,0 ml *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT)*, 100 µl *triethylamin* (TT_1), 1,0 ml dung dịch tạo dẫn xuất. Lắc kĩ và đun nóng ở 60 °C trong 30 min. Làm nguội, pha loãng thành 10,0 ml bằng *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT).*
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 3 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 380 nm.
Nhiệt độ cột: 30 °C.
Tốc độ dòng: 0,7 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 - 10	60 → 45	40 → 55
10 - 11	45 → 25	55 → 75
11 - 15	25	75

Sử dụng sắc ký đồ thu được của dung dịch mẫu trắng và dung dịch đối chiếu để xác định pic của dẫn xuất tạp chất F.
Thời gian lưu của dẫn xuất tạp chất F khoảng 4 min.
Tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic dẫn xuất tạp chất F và pic rửa giải gần nhất của thuốc thử tạo dẫn xuất ít nhất là 3,0.
Giới hạn:
Tạp chất F: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic dẫn xuất tạp chất F không lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất F: *N*-methylmethanamin (dimethylamin).

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 tạp chất A chuẩn 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)* (tạp chất D) trong khoảng 90 ml *nước*, thêm 5,0 ml dung dịch

https://trungtamthuoc.com/

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 *silica gel trao đổi cation mạnh dùng cho sắc ký (TT)* (10 µm).

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 dung dịch thử với thời gian gấp đôi thời gian lưu của pic metformin.

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 metformin (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất A khoảng 0,2, tạp chất D khoảng 0,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic tạp chất D và pic metformin ít nhất là 10.

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

Diện tích pic của pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích của pic tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,02 %).

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

Tổng diện tích pic của các tạp chất không được quá 0,2%.

Bỏ qua những tạp chất 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%), trừ tạp chất A.

Ghi chú:

Tạp chất A: Cyanoguanidin.

Tạp chất B: (4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-yl)guanidin.

Tạp chất C: N^2,N^2-dimethyl-1,3,5-triazin-2,4,6-triamin (*N*,*N*-dimethylmelamin).

Tạp chất D: 1,3,5-triazin-2,4,6-triamin (melamin).

Tạp chất E: 1-methylbiguanid.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 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 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 $C_4H_{11}N_5$.HCl.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

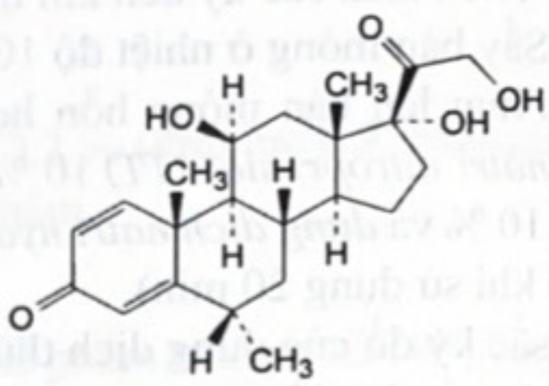
Loại thuốc

Chống đái tháo đường.

Chế phẩm

Viên nén.

METHYLPREDNISOLON



$C_{22}H_{30}O_5$ P.t.l: 374,5

Methylprednisolon là 11β,17,21-trihydroxy-6α-methylpreg-na-1,4-dien-3,20-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{22}H_{30}O_5$, 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 %, hơi tan trong aceton 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 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. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về thời gian lưu và kích thước với pic chính thu được trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3).

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254}.

Dung môi khai triển: Butanol đã bão hòa nước - toluen - ether (5 : 10 : 85).

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 *methylen clorid (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 (TT)*.

https://trungtamthuoc.com/

Thêm 2 ml dung dịch *acid acetic băng (TT)* 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 (TT)* 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 *methylen clorid (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 *nước*. Loại nước bằng *natri sulfat khan (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg methylprednisolon 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 *methylen clorid (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 3/4 bản mỏng, 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 tương ứng về vị trí và kích thước với các vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2). 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 vị trí, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm 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 và 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 365 nm.

Góc quay cực riêng

Từ +97,0° đến +103,0°, 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).

Pha động A: Acid phosphoric - tetrahydrofuran - acetonitril - nước (0,1 : 1,5 : 10 : 90).

Pha động B: Acid phosphoric - tetrahydrofuran - acetonitril (0,1 : 1,5 : 100).

Hỗn hợp dung môi: Acid phosphoric - acetonitril - nước (0,1 : 50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 30,0 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 3 mg methylprednisolon chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống A (chứa tạp chất A, B, C, D, E, F, G, H, I) trong hỗn hợp dung môi 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 hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 30,0 mg methylprednisolon chuẩn trong hỗn hợp dung môi 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 pha tĩnh *end-capped octodecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (TT)* (3 µm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 247 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 - 14	83	17
14 - 30	83 → 52	17 → 48

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

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo methylprednisolon chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống A và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A, B, C, D, E, F, G, H và I.

Thời gian lưu tương đối so với methylprednisolon (thời gian lưu khoảng 12 min): Tạp chất B khoảng 0,85; tạp chất H khoảng 0,88, tạp chất A khoảng 0,92, tạp chất F khoảng 1,1, tạp chất G và I khoảng 1,54, tạp chất C khoảng 1,7, tạp chất E khoảng 1,9, tạp chất D (đồng phân 1) khoảng 2,10, tạp chất D (đồng phân 2) 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 tạp chất A và pic methylprednisolon ít nhất là 1,7. Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,0; 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 đến đáy hõm giữa pic tạp chất F và pic methylprednisolon.

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

Tạp chất D: Tổng diện tích pic của 2 pic đồng phân không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung

https://trungtamthuoc.com/

dịch đối chiếu (2) (0,3 %).
Tổng tạp chất G và I: Tổng diện tích pic tạp chất G và I không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).
Tạp chất B, H: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).
Tạp chất C, E, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,15 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).
Tạp chất bất kì: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).
Tổng diện tích các tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được 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 thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: 17,21-dihydroxy-6α-methylpregna-1,4-dien-3,11,20-trion.
Tạp chất B: 11β,17,21,21-tetrahydroxy-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion.
Tạp chất C: 11β-hydroxy-6α-methylandrosta-1,4-dien-3,17-dion.
Tạp chất D: (*EZ*)-11β,20-dihydroxy-6α-methylpregna-1,4,17(20)-trien-3,21-dion.
Tạp chất E: Acid 11β-hydroxy-6α-methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17β-carboxylic.
Tạp chất F: 11β,17,21-trihydroxy-6α-methylpregn-4-en-3,20-dion.
Tạp chất G: 17,21-dihydroxy-6α-methylpregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion.
Tạp chất H: 11β,17,21-trihydroxy-6β-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion.
Tạp chất I: Chưa biết cấu trúc
Tạp chất J: 11β,17-dihydroxy-6α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat (methylprednisolon acetat).
Tạp chất K: 11β,17,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion (prednisolon).
Tạp chất L: 11β,17-dihydroxy-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g; 105 °C).

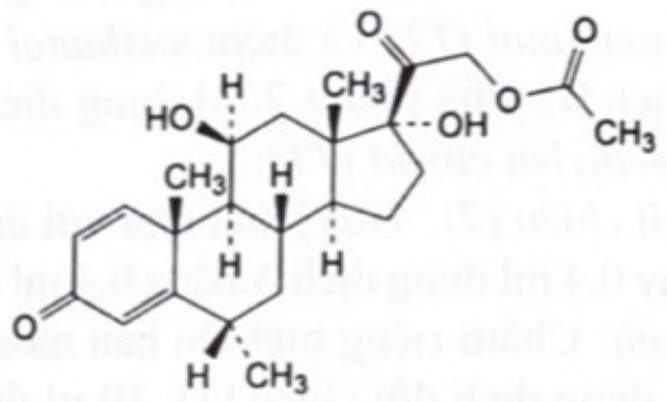
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (3). Tính hàm lượng của $C_{22}H_{30}O_5$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của methylprednisolon thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của methylprednisolon chuẩn.

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

Loại thuốc
Corticosteroid.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, viên nén.

METHYLPREDNISOLON ACETAT



$C_{24}H_{32}O_6$ 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 102,0 % $C_{24}H_{32}O_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng, đa hình. Thực tế không tan trong nước, 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 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 mới.
B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương ứng về thời gian lưu và kích thước với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).

Góc quay cực riêng
Từ +107° đến +113°, 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 để đo.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Acetonitril - nước dùng cho sắc ký (28 : 72).
Pha động B: Acetonitril (TT).
Dung dịch đệm: Trong bình định mức 1000 ml, trộn đều 20 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)*, 50 ml dung dịch *natri acetat (TT)* 6,8 %, 150 ml dung dịch *kali clorid (TT)* 3,73 %, thêm *nước* đến vạch và lắc đều.
Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - dung dịch đệm (50 : 50).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

https://trungtamthuoc.com/

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 5 mg methylprednisolon acetat chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống (có chứa tạp chất E, G, J) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa methylprednisolon acetat chuẩn dùng để định tính pic (có chứa tạp chất A và K) trong hỗn hợp dung môi (nồng độ khoảng 0,01 mg/ml).

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 20 mg methylprednisolon acetat 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 silicagel dành cho sắc ký* (3,5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 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 - 15	95	5
15 - 25	95 → 50	5 → 50
25 - 28	50	50

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo methylprednisolon acetat chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất E, G, J. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo methylprednisolon 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 và K.

Thời gian lưu tương đối so với methylprednisolon acetat (thời gian lưu khoảng 15 min): Tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất E khoảng 0,6; tạp chất J khoảng 0,9; tạp chất G khoảng 1,1; tạp chất K khoảng 1,2.

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 3,0; 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 đến đáy hõm giữa pic tạp chất G và pic methylprednisolon acetat.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của methylprednisolon acetat trong dung dịch đối chiếu (2).

Giới hạn:

Tạp chất J: Không được quá 0,3 %.

Tạp chất A, G: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tạp chất E, K: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.

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

Tổng tạp chất: Không được quá 1,0 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: (20*RS*)-11β,17,20-trihydroxy-6α-methyl-3-oxopregna-1,4-dien-21-yl acetat.

Tạp chất B: 11β,17,21-trihydroxy-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (methylprednisolon).

Tạp chất C: 11β,17-dihydroxy-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20,21-trion.

Tạp chất D: 11β-hydroxy-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20,21-trion.

Tạp chất E: 11β,17-dihydroxy-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat (prednisolon acetat).

Tạp chất F: 6α-methyl-3,11,20-trioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat.

Tạp chất G: 11β,17-dihydroxy-6α-methyl-3,20-dioxopregn-4-en-21-yl acetat.

Tạp chất H: (*EZ*)-11β-hydroxy-6α-methyl-3-oxopregna-1,4,17(20)-trien-21-yl acetat.

Tạp chất I: 11β,17-dihydroxy-6α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion.

Tạp chất J: 11β,17-dihydroxy-6β-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat.

Tạp chất K: 17-hydroxy-6α-methyl-3,11,20-trioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 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.

Pha động: Acetonitril - nước (32 : 68).

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (4) với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của methylprednisolon acetat.

Thời gian lưu của methylprednisolon acetat khoảng 15 min.

Tính hàm lượng của $C_{24}H_{32}O_6$ trong chế phẩm dựa trên diện tích pic của methylprednisolon acetat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng của methylprednisolon acetat chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

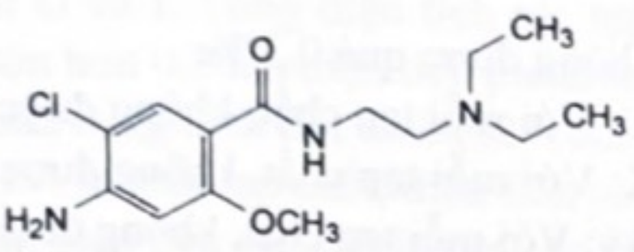
Corticosteroid.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

https://trungtamthuoc.com/

METOCLOPRAMID



$C_{14}H_{22}ClN_3O_2$ 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, khó tan trong methylen clorid, 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. Nếu hai phổ có sự khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong thể tích tối thiểu *methanol (TT)*, bốc hơi đến khô ở nhiệt độ phòng rồi đun nóng ở 50 °C trong 1 h. Lấy các cắn ghi phổ mới.

B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 145 °C đến 149 °C (Phụ lục 6.7).

C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất E.

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: Hòa tan 40 mg metoclopramid chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Phun *dung dịch dimethylaminobenzaldehyd (TT_1)*. Để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng thường. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí và kích thước so với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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 E

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: 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-diethylethan-1,2-diamin (TT)* (tạp chất E) 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 2/3 bản mỏng. Phun *dung dịch dimethylaminobenzaldehyd (TT_1)*. Để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng thường.

Giá trị R_f: Tạp chất E khoảng 0,2; metoclopramid khoảng 0,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) cho hai vết tách rõ ràng.

Giới hạn: Vết tạp chất E trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch *amoni acetat (TT)* 0,5 %, điều chỉnh pH 7,0 bằng *ammoniac (TT)* hoặc *acid acetic (TT)*.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Hỗn hợp dung môi: Pha động B - pha động A (5 : 95).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 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 10 mg tạp chất A chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Trộn 1 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 (15 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh *end-capped ethylene-bridged octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3,5 µm).

Nhiệt độ cột: 37 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 275 nm.

Tốc độ dòng: 0,9 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 - 1,5	95	5
1,5 - 16,5	95 → 42,5	5 → 57,5

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A.

https://trungtamthuoc.com/

Thời gian lưu tương đối so với metoclopramid (thời gian lưu khoảng 9 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 tạp chất A và pic metoclopramid ít nhất là 2,0.
Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào diện tích pic của metoclopramid trong dung dịch đối chiếu (1).
Giới hạn:
Tạp chất bất kỳ: Với mỗi tạp chất, không đươc quá 0,10 %.
Tổng tạp chất: Không được quá 0,2 %.
Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,05%.
Ghi chú:
Tạp chất A: 4-(acetylamino)-5-cloro-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxybenzamid.
Tạp chất B: Methyl 4-(acetylamino)-5-cloro-2-methoxybenzoat.
Tạp chất C: Acid 4-amino-5-cloro-2-methoxybenzoic.
Tạp chất D: Methyl 4-(acetylamino)-2-methoxybenzoat.
Tạp chất E: *N,N*-diethylethan-1,2-diamin.
Tạp chất F: 4-amino-5-cloro-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]-2-hydroxy benzamid.
Tạp chất G: *N'*-(4-amino-5-cloro-2-methoxybenzoyl)-*N,N*-diethylethan-1,2-diamin *N*-oxid.
Tạp chất H: Acid 4-(acetylamino)-2-hydroxybenzoic.

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)*, thêm 5 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 29,98 mg $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Thuốc chống nôn, đối kháng thụ thể dopamin.

THUỐC TIÊM METOCLOPRAMID

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 phần 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. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của pic chính thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với phổ hấp thụ tử ngoại của pic metoclopramid thu được từ dung dịch chuẩn.

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/mg metoclopramid.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 1,88 g *natri hexansulfonat (TT)* trong 1000 ml hỗn hợp *acetonitril - nước* (60 : 40), điều chỉnh tới pH 4,0 bằng *acid acetic băng (TT)*.
Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chính xác dung dịch chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có nồng độ metoclopramid khoảng 1,0 mg/ml.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng chính xác metoclopramid hydroclorid chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 5,5 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 265 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 dung dịch đối chiếu, hệ số đối xứng của pic metoclopramid không lớn hơn 1,8 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metoclopramid từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5,0 %.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.
Tính hàm lượng mỗi tạp chất trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của mỗi tạp chất thu được từ dung dịch thử, diện tích pic của metoclopramid thu được từ dung dịch đối chiếu và hàm lượng $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$ trong metoclopramid hydroclorid chuẩn (phân tử lượng của metoclopramid là 299,80; phân tử lượng của metoclopramid hydroclorid khan là 336,26).
Giới hạn: Hàm lượng mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,5 %.

https://trungtamthuoc.com/

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 (TT)* 20 %, 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 (TT)* 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 (TT)* 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 (TT)* 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 (TT)* 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 (Lưu ý: *Sử dụng detector chuỗi diod để thực hiện phép thử định tính B*).

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 lớn hơn 2,0 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 $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$ 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

10 mg/2 ml, hàm lượng tính theo metoclopramid.

VIÊN NÉN METOCLOPRAMID

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 phần 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. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của pic chính thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với phổ hấp thụ tử ngoại của pic metoclopramid thu được từ dung dịch chuẩn.

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.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,88 g *natri hexansulfonat (TT)* trong 1000 ml hỗn hợp *acetonitril - nước* (60 : 40), điều chỉnh tới pH 4,0 bằng *acid acetic băng (TT)*.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg metoclopramid, lắc với 20,0 ml *methanol (TT)* trong 5 min. Lọc, bỏ vài mililít dịch lọc đầu. Pha loãng một thể tích chính xác dịch lọc với pha động để thu được dung dịch có nồng độ metoclopramid khoảng 1,0 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng chính xác metoclopramid hydroclorid chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 5,5 µg/ml.

https://trungtamthuoc.com/

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: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu, hệ số đối xứng của pic metoclopramid không lớn hơn 1,8 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metoclopramid từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5,0 %.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.
Tính hàm lượng mỗi tạp chất trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của mỗi tạp chất thu được từ dung dịch thử, diện tích pic của metoclopramid thu được từ dung dịch đối chiếu và hàm lượng $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$ trong metoclopramid hydroclorid chuẩn (phân tử lượng của metoclopramid là 299,80; phân tử lượng của metoclopramid hydroclorid khan là 336,26).
Giới hạn: Hàm lượng mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,5 %.

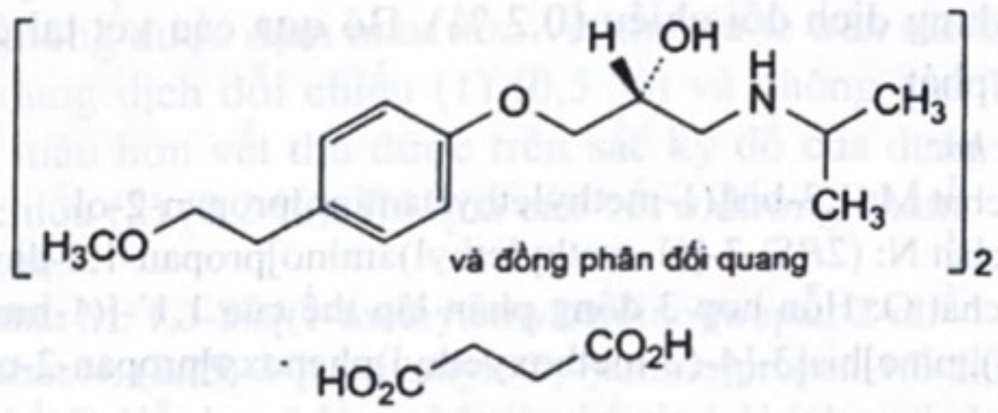
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 2,7 g *natri acetat (TT)* trong 500 ml *nước*, thêm 500 ml *acetonitril (TT)*, 2 ml dung dịch *tetramethylamoni hydroxyd (TT)* 20 %, điều chỉnh tới pH 6,5 bằng *acid acetic băng (TT)*, lắc đều, lọc.
Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định 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 (TT)* 0,01 M, lắc siêu âm trong 5 min, để nguội, thêm dung dịch *acid phosphoric (TT)* 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 (TT)* 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 (TT)* 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 (TT)* 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 (Lưu ý: *Sử dụng detector chuỗi diod để thực hiện phép thử định tính B*).
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 lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metoclopramid 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 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.

METOPROLOL SUCCINAT



$C_{34}H_{56}N_2O_{10}$ P.t.l: 653

Metoprolol succinat là bis[(2*RS*)-1-[4-(2-methoxyethyl) phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol] butandioat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{34}H_{56}N_2O_{10}$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng.
Dễ tan trong nước, tan trong methanol, khó tan trong ethanol 96 %, rất khó 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 metoprolol succinat chuẩn.

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 với cùng dung môi.
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).

pH
Từ 7,0 đến 7,6 (Phụ lục 6.2).
Dùng dung dịch S để đo.

https://trungtamthuoc.com/

Tạp chất M, N, O

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

Bản mỏng: *Silica gel.*

Dung môi khai triển: Đặt 2 cốc có mỏ, mỗi cốc chứa 30 thể tích *amoniac đậm đặc (TT)*, vào đáy bình chạy sắc ký, trong bình có sẵn hỗn hợp *methanol - ethyl acetat* (20 : 80). Để bão hòa trong ít nhất 1 h.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 50 ml bằng *methanol (TT)*. Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng *methanol (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 2/3 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí ít nhất trong 3 h, sau đó để trong bình bão hòa hơi iod ít nhất 15 h.

Bất kỳ vết nào, trừ 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 (0,2 %). Bỏ qua các vết tại điểm xuất phát.

Ghi chú:

Tạp chất M: 1,3-bis[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol.

Tạp chất N: (2*RS*)-3-[(1-methylethyl)amino]propan-1,2-diol.

Tạp chất O: Hỗn hợp 3 đồng phân lập thể của 1,1'-[(1-methylethyl)imino]bis[3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]propan-2-ol].

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 3,9 g *amoni acetat (TT)* trong 810 ml *nước*, thêm 2,0 ml *triethylamin (TT)*, 3,0 ml *acid phosphoric (TT)*, 10,0 ml *acid acetic băng (TT)* và 146 ml *acetonitril (TT)* và trộn đều.

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 1,5 mg tạp chất A chuẩn của metoprolol và 2,5 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 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.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 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 280 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 metoprolol.

Thời gian lưu tương đối so với metoprolol (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất C khoảng 0,4; tạp chất A 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 A và pic của metoprolol ít nhất là 6,0.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất C với hệ số hiệu chỉnh là 0,1.

Giới hạn:

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C 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 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 %) và bỏ qua pic của acid succinic.

Ghi chú:

Tạp chất A: (2*RS*)-1-(ethylamino)-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]propan-2-ol.

Tạp chất B: 4-(2-methoxyethyl)phenol.

Tạp chất C: 4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy] benzaldehyd.

Tạp chất D: (2*RS*)-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]propan-1,2-diol.

Tạp chất E: (2*RS*)-1-[2-(2-methoxyethyl)phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol.

Tạp chất F: (2*RS*)-1-[(1-methylethyl)amino]-3-phenoxypropan-2-ol.

Tạp chất G: 2-(4-hydroxyphenyl)ethanol.

Tạp chất H: (2*RS*)-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol.

Tạp chất J: Hỗn hợp 4 đồng phân lập thể của 1-[2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy] 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 0,250 g chế phẩm trong 40 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 32,64 mg $C_{34}H_{56}N_2O_{10}$.

Bảo quản

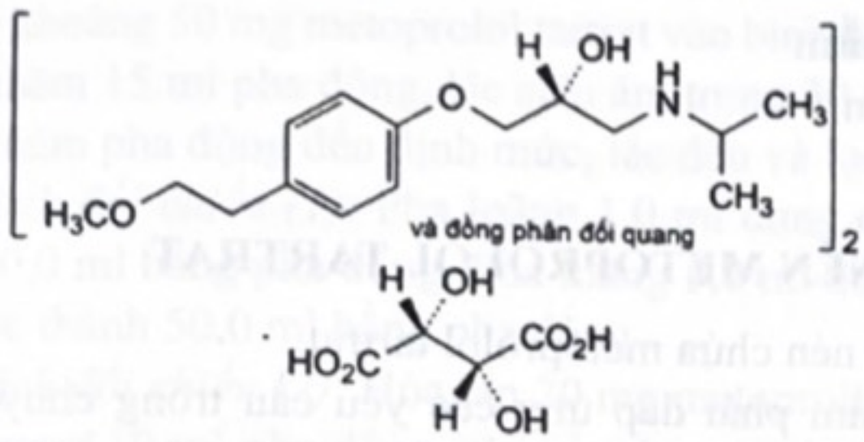
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

https://trungtamthuoc.com/

Loại thuốc
Thuốc chống tăng huyết áp.

Chế phẩm
Viên nén.

METOPROLOL TARTRAT



$C_{34}H_{56}N_2O_{12}$ P.t.l: 685

Metoprolol tartrat là bis[(2*RS*)-1-[4-(2-methoxyethyl) phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol] (2*R*, 3*R*)-2,3-dihydroxybutandioat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{34}H_{56}N_2O_{12}$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng hay tinh thể không màu, đa hình. Rất tan trong nước và 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 metoprolol tartrat chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và chuẩn khác nhau, tiến hành ghi lại phổ. Nhỏ 0,25 µl dung dịch chế phẩm và chuẩn có nồng độ 10 % trong *methylen clorid (TT)* lên đĩa kali bromid và bốc hơi dung môi. Tiến hành đo ngay lập tức.
B. 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 0,500 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu N_8 (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 +7,0° đến +10,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất M, N, O
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel.*
Dung môi khai triển: Đặt 2 cốc có mỏ, mỗi cốc chứa 30 thể tích *amoniac đậm đặc (TT),* vào đáy bình chạy sắc ký, trong bình có sẵn hỗn hợp *methanol - ethyl acetat* (20 : 80). Để bão hòa trong ít nhất 1 h.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 20 ml bằng *methanol (TT).* Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng *methanol (TT).*
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 4 ml dung dịch đối chiếu (1) 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 tới khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí ít nhất trong 3 h, sau đó để trong bình bão hòa hơi iod ít nhất 15 h.
Bất kỳ vết nào, trừ 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 (1) (0,5 %) và không quá 1 vết đậm màu hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %). Bỏ qua các vết ở đường chấm.
Ghi chú:
Tạp chất M: 1,3-bis[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol.
Tạp chất N: (2*RS*)-3-[(1-methylethyl)amino]propan-1,2-diol.
Tạp chất O: Hỗn hợp 3 đồng phân lập thể của 1,1'-[(1-methylethyl) imino]bis[3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]propan-2-ol].

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 3,9 g *amoni acetat (TT)* trong 810 ml *nước*, thêm 2,0 ml *triethylamin (TT),* 3,0 ml *acid phosphoric (TT),* 10,0 ml *acid acetic băng (TT)* và 146 ml *acetonitril (TT)* và trộn đều.
Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 1,5 mg tạp chất A chuẩn của metoprolol và 2,5 mg metoprolol tartrat chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 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 50,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 3,9 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 280 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 metoprolol.

https://trungtamthuoc.com/

Thời gian lưu tương đối so với metoprolol (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất H khoảng 0,3; tạp chất C khoảng 0,4; tạp chất G khoảng 0,45; tạp chất F khoảng 0,7; tạp chất A khoảng 0,8; tạp chất J khoảng 1,4; tạp chất D khoảng 1,6; tạp chất E khoảng 1,8; tạp chất B khoảng 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 A và pic của metoprolol ít nhất là 6,0.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất C với hệ số hiệu chỉnh là 0,1.

Giới hạn:

Tạp chất A, B, C, D, E, F, G, H và J: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (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 (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 %) và bỏ qua pic của acid tartric.

Ghi chú:

Tạp chất A: (2*RS*)-1-(ethylamino)-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]propan-2-ol.

Tạp chất B: 4-(2-methoxyethyl)phenol.

Tạp chất C: 4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]benzaldehyd.

Tạp chất D: (2*RS*)-3-[4-(2-methoxyethyl)phenoxy]propan-1,2-diol.

Tạp chất E: (2*RS*)-1-[2-(2-methoxyethyl)phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol.

Tạp chất F: (2*RS*)-1-[(1-methylethyl)amino]-3-phenoxypropan-2-ol.

Tạp chất G: 2-(4-hydroxyphenyl)ethanol.

Tạp chất H: (2*RS*)-1-[4-(2-hydroxyethyl)phenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol.

Tạp chất J: Hỗn hợp 4 đồng phân lập thể của 1-[2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]-3-[4-(2- methoxyethyl) phenoxy] propan-2-ol.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; chân không, calci clorid khan; 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 30 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 34,24 mg $C_{34}H_{56}N_2O_{12}$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống tăng huyết áp.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN METOPROLOL TARTRAT

Là viên nén chứa metoprolol 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 metoprolol tartrat, $(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$, 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 metoprolol tartrat vào bình định mức 500 ml và thêm *nước* đến vạch, trộn đều. Lọc dung dịch thu được qua màng lọc 1 µm hoặc nhỏ hơn. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.2) của dung dịch thu được phải cho các cực đại và cực tiểu hấp thụ ở cùng bước sóng với phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch chứa 0,1 mg/ml metoprolol tartrat chuẩn trong *nước*.

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 metoprolol 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 dịch dạ dày giả (không có pepsin).

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 và lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan metoprolol tartrat chuẩn trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ metoprolol tartrat tương đương với dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 275 nm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính lượng metoprolol tartrat đã hòa tan từ độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$ của metoprolol tartrat chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng metoprolol tartrat, $(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

https://trungtamthuoc.com/

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 3,9 g *amoni acetat (TT)* trong 810 ml *nước*, thêm 2,0 ml *triethylamin (TT)*, 3,0 ml *acid phosphoric (TT)*, 10,0 ml *acid acetic băng (TT)* và 146 ml *acetonitril (TT)* và trộn đều.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg metoprolol tartrat vào bình định mức 25 ml, thêm 15 ml pha động, lắc siêu âm trong 30 min. Để nguội, thêm pha động đến định mức, lắc đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 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): Hòa tan 20 mg metoprolol tartrat chuẩn trong 10 ml pha động, chuyển dung dịch thu được vào một cốc thạch anh và chiếu ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm trong 6 h sao cho bề mặt dung dịch cách đèn tử ngoại 5 cm.

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 280 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2), thời gian lưu của metoprolol khoảng 7 min, thời gian lưu tương đối của tạp chất C so với metoprolol khoảng 0,4. Độ phân giải giữa pic tạp chất C và metoprolol phải lớn hơn 10.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch thử với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của metoprolol.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất C với hệ số hiệu chỉnh là 0,1.

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

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính 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 0,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tổng diện tích pic của tạp chất C đã hiệu chỉnh và các tạp chất khác không lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua các pic có thời gian lưu tương đối so với pic metoprolol nhỏ hơn 0,2 và các pic có diện tích pic nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 961 mg *natri 1-pentansulfonat monohydrat (TT)* và 82 mg *natri acetat khan (TT)* trong hỗn hợp gồm 550 ml *methanol (TT)*, 470 ml *nước* và 0,57 ml *acid acetic băng (TT)*.

Dung môi pha mẫu: Methanol - dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (1 : 1).

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 metoprolol tartrat vào bình định mức 50 ml. Thêm 30 ml dung môi pha mẫu và lắc cơ học trong 30 min, siêu âm 15 min và đun nóng trên cách thủy 10 min. Để dung dịch nguội về nhiệt độ phòng và thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều. Ly tâm và chuyển 25,0 ml dịch trong vào bình định mức 50 ml và thêm pha động đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng metoprolol tartrat chuẩn trong dung môi pha mẫu để có dung dịch chứa 1000 µg/ml metoprolol tartrat (dung dịch chuẩn gốc). Pha loãng 25,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Chuẩn bị dung dịch chứa 720 µg/ml oxprenolol hydroclorid trong dung môi pha mẫu. Trộn đều một thể tích dung dịch thu được và một thể tích dung dịch chuẩn gốc.

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: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 30 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của metoprolol khoảng 0,8, của oxprenolol khoảng 1,0 và độ phân giải giữa pic metoprolol và pic oxprenolol ít nhất là 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metoprolol từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng metoprolol tartrat, $(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$, trong viên dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $(C_{15}H_{25}NO_3)_2.C_4H_6O_6$ của metoprolol tartrat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

50 mg, 100 mg.

https://trungtamthuoc.com/

VIÊN NÉN METRONIDAZOL

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. 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, 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.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - methanol (80 : 20).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,5 µg/ml metronidazol chuẩn và 2,5 µg/ml 2-methyl-5-nitroimidazol chuẩn trong pha động.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 250 mg metronidazol vào bình định mức 500 ml. Thêm khoảng 400 ml pha động, lắc siêu âm 10 min để hòa tan. Thêm pha động vừa đủ 500 ml. Lọc.

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 319 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 30 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu. Thời gian lưu tương đối của 2-methyl-5-nitroimidazol so với metronidazol là 0,7. Độ phân giải giữa pic metronidazol và pic 2-methyl-5-nitroimidazol ít nhất là 4,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metronidazol và 2-methyl-5-nitroimidazol từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 3,0 %.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic metronidazol.

Tính hàm lượng phần trăm tạp chất 2-methyl-5-nitroimidazol dựa vào diện tích pic 2-methyl-5-nitroimidazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và hàm lượng của 2-methyl-5-nitroimidazol chuẩn.

Tính hàm lượng phần trăm từng tạp chất khác dựa vào diện tích pic từng tạp chất, diện tích pic metronidazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu và hàm lượng của metronidazol chuẩn.

Giới hạn:

2-Methyl-5-nitroimidazol: Không được quá 0,5 %.

Tạp chất khác: Không được quá 0,1 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 2,0 %.

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: 60 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 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 tỷ 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

https://trungtamthuoc.com/

ký dung dịch chuẩn. Hệ số đối xứng của pic metronidazol không lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metronidazol 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, $C_6H_9N_3O_3$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic metronidazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_6H_9N_3O_3$ trong metronidazol chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

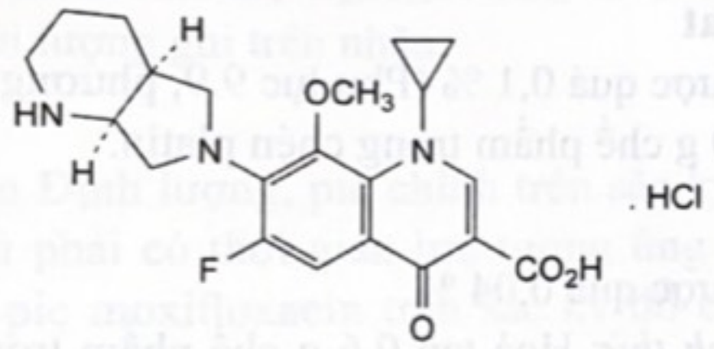
Loại thuốc

Thuốc kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

200 mg, 400 mg.

MOXIFLOXACIN HYDROCLORID



$C_{21}H_{24}FN_3O_4.HCl$ P.t.l: 437,9

Moxifloxacin hydroclorid là acid (4a*S-cis*)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-(octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl)-4-oxo-3-quinolincarboxylic monohydroclorid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{21}H_{24}FN_3O_4.HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột hay tinh thể màu vàng hay vàng nhạt. Hút ẩm nhẹ. Hơi tan trong nước, khó tan trong 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 moxifloxacin hydroclorid chuẩn.

B. 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 chuẩn.

C. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml *nước*, thêm 1 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)*, lắc đều, để yên 5 min. Dung dịch thu được phải cho phản ứng định tính (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 3,9 đến 4,6 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch chế phẩm 2 mg/ml trong *nước không có carbon dioxyd (TT)*.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch moxifloxacin phải bảo quản tránh ánh sáng.

Pha động: *Methanol - dung dịch đệm* (28 : 72).

Dung dịch đệm: Hòa tan 0,5 g *tetrabutylamoni hydrosulfat (TT)* và 1,0 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong *nước*, thêm 2 ml *acid phosphoric (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Dung môi pha mẫu: Thêm 20 mg *natri sulfit khan (TT)* vào 1000 ml dung dịch đệm, trộn đều.

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml chế phẩm trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 2 µg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn và 1 µg/ml tạp chất A của moxifloxacin trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch thử độ nhạy: Pha loãng dung dịch chuẩn bằng dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ moxifloxacin hydroclorid 0,05 µg/ml, bảo quản trong tủ lạnh và tránh ánh sáng.

Dung dịch mẫu trắng: Dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *phenylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 293 nm.

Tốc độ dòng: 0,9 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian lưu tương đối so với moxifloxacin: Tạp chất A khoảng 1,15; tạp chất B khoảng 1,32; tạp chất C khoảng 1,48; tạp chất D khoảng 1,71; tạp chất E khoảng 1,83.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic của moxifloxacin và pic của tạp chất A ít nhất là 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic moxifloxacin không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic moxifloxacin từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic moxifloxacin.

Để tính hàm lượng, chia diện tích pic các tạp chất sau cho hệ số đáp ứng tương đối bằng 0,71 với tạp chất B; 0,29 với tạp chất E và bằng 1 với các tạp chất khác.

Tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic moxifloxacin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và nồng độ của moxifloxacin trong dung dịch chuẩn.

Giới hạn:

https://trungtamthuoc.com/

Tạp chất A, B, C, D, E: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,1 %.
Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,1 %.
Tổng các tạp chất không được quá 0,5 %.
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-[(4a*S*,7a*S*)-octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolincarboxylic.
Tạp chất B: Acid 1-cyclopropyl-6,8-dimethoxy-1,4-dihydro-7-[(4a*S*,7a*S*)-octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolincarboxylic.
Tạp chất C: Acid 1-cyclopropyl-8-ethoxy-6-fluoro-1,4-dihydro-7-[(4a*S*,7a*S*)-octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolincarboxylic.
Tạp chất D: Acid 1-cyclopropyl-8-fluoro-6-methoxy-1,4-dihydro-7-[(4a*S*,7a*S*)-octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolincarboxylic.
Tạp chất E: Acid 1-cyclopropyl-6-fluoro-8-hydroxy-1,4-dihydro-7-[(4a*S*,7a*S*)-octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolincarboxylic.

Tạp chất đồng phân đối quang

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch chứa moxifloxacin phải bảo quản tránh ánh sáng.
Pha động A: *Methanol - dung dịch đệm pH 4,5* (500 : 1500).
Pha động B: *Methanol - dung dịch đệm pH 4,5* (225 : 450).
Dung dịch đệm pH 4,5: Dung dịch chứa *đồng sulfat khan (TT)* 0,47 g/L và *L-isoleucin (TT)* 1,31 g/L trong *nước*, được điều chỉnh đến pH 4,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*.
Dung dịch thử: Dung dịch chứa 8 mg/ml chế phẩm trong pha động A.
Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 8 mg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn và 8 µg/ml tạp chất G của moxifloxacin trong pha động A.
Dung dịch thử độ nhạy: Dung dịch chứa 0,8 µg/ml tạp chất G của moxifloxacin trong pha động A.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 3,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 295 nm.
Tốc độ dòng: 0,42 ml/min.
Thể tích tiêm: 1,5 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	100	0
50	100	0
51	0	100
61	0	100
62	100	0
85	100	0

Thời gian lưu tương đối của tạp chất G so với moxifloxacin khoảng 0,78.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic của tạp chất G và pic của moxifloxacin ít nhất là 2,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 5 đối với pic tạp chất G.
Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất G trong chế phẩm bằng phương pháp chuẩn hóa.
Giới hạn:
Tạp chất G: Không được quá 0,15 %.
Ghi chú:
Tạp chất G: Acid 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4a*R*,7a*R*)-octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolincarboxylic monohydroclorid.

Nước

Không được quá 4,5 % (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 trong chén platin.

Sulfat

Không được quá 0,04 %.
Dung dịch thử: Hoà tan 0,6 g chế phẩm trong 30 ml đến 40 ml *nước*, nếu cần thiết, trung hòa dung dịch bằng dung dịch acid hydrocloric. Thêm 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 3 M (TT)*, 3 ml *dung dịch bari clorid 0,5 M (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 50 ml sau đó trộn đều và để yên trong 10 min. Dung dịch thử không được đục hơn dung dịch đối chiếu chuẩn bị song song trong cùng điều kiện dùng 0,25 ml *dung dịch acid sulfuric 0,02 N (CĐ)* thay cho chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, dung môi pha mẫu, dung dịch thử, dung dịch phân giải và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của tạp chất A so với moxifloxacin khoảng 1,2, độ phân giải giữa pic của moxifloxacin và pic của tạp chất A ít nhất là 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic moxifloxacin không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic moxifloxacin từ 5 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 0,73 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch chuẩn.
Tính hàm lượng phần trăm moxifloxacin hydroclorid,

https://trungtamthuoc.com/

$C_{21}H_{24}FN_3O_4$.HCl, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic moxifloxacin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{21}H_{24}FN_3O_4$.HCl trong moxifloxacin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Chế phẩm
Viên nén, thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt.

THUỐC NHỎ MẮT MOXIFLOXACIN

Thuốc nhỏ mắt moxifloxacin là dung dịch vô khuẩn của moxifloxacin hydroclorid trong nước tinh khiết.
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 moxifloxacin, $C_{21}H_{24}FN_3O_4$, 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 moxifloxacin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử trong khoảng từ 200 nm đến 400 nm phải tương ứng với phổ hấp thụ tử ngoại của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

pH
6,3 đến 7,9 (Phụ lục 6.2).

Độ thẩm thấu
260 - 370 mOsm/kg (Phụ lục 6.9).

Tạp chất liên quan
Các tạp chất có thời gian lưu tương đối nhỏ hơn 1,8
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Các dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn, dung dịch thử cần tránh ánh sáng. Tiêm dung dịch thử ngay sau khi pha.
Pha động, dung dịch thử, dung dịch chuẩn gốc, dung dịch phân giải và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng pha động A để thu được dung dịch chứa 2 µg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn.
Dung dịch thử độ nhạy: Pha loãng dung dịch chuẩn bằng pha động A để thu được dung dịch chứa 0,05 µg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn. Bảo quản dung dịch trong tủ lạnh, tránh ánh sáng.
Mẫu trắng: *Pha động A*.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như ở mục Định lượng.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic của moxifloxacin và pic của tạp chất A ít nhất là 2,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic moxifloxacin không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic moxifloxacin từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10.
Chú ý: Xác định thời gian lưu tương đối (độ lưu giữ tỷ đối) của mỗi thành phần trong Bảng 1 có tính đến thời gian chết (t_M) là thời gian xuất hiện thay đổi tín hiệu đầu tiên trên đường nền.
Phần trăm mỗi tạp chất được tính theo công thức sau:

$$(r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times (401,43/437,89) \times (1/F) \times 100$$

Trong đó:
r_u là diện tích của mỗi tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử.
r_s là diện tích của moxifloxacin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
C_s là nồng độ của moxifloxacin hydroclorid trong dung dịch chuẩn (mg/ml).
C_u là nồng độ của moxifloxacin trong dung dịch thử (mg/ml).
401,43 và 437,89 là phân tử lượng tương ứng của moxifloxacin và moxifloxacin hydroclorid
F là hệ số đáp ứng tương đối của tạp chất (xem *Bảng 1*).
Giới hạn: Xem *Bảng 1*:

Bảng 1 - Các tạp chất có thời gian lưu tương đối nhỏ hơn 1,8

Tên chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối	Giới hạn (%)
Tạp chưa định danh 1	0,3	1,0	0,2
Decarboxy moxifloxacin[a]	0,4	0,16	0,3
Tạp chưa định danh 2	0,9	1,0	0,3
Moxifloxacin	1,0	—	—
Tạp chất A[b]	1,1	—	—
Dẫn xuất 8-hydroxy[c,d]	1,8	—	—
Các tạp khác	—	1,0	0,1
Tạp xác định và định danh khác	—	1,0	1,0

Ghi chú:
[a] 1-Cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-1H-quinolin-4-on.
[b] Bỏ qua pic này vì tạp chất đã được kiểm soát ở nguyên liệu.
[c] Tạp chất E.
[d] Bỏ qua pic này vì được định lượng ở phần sau.

https://trungtamthuoc.com/

Các tạp chất có thời gian lưu tương đối lớn hơn hoặc bằng 1,8

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch chuẩn, dung dịch thử cần tránh ánh sáng. Tiêm dung dịch thử ngay sau khi pha.

Pha động A, dung dịch thử, dung dịch chuẩn, dung dịch thử độ nhạy, mẫu trắng và điều kiện sắc ký như phần Các tạp chất có thời gian lưu tương đối nhỏ hơn 1,8.

Pha động: Pha động A - methanol (60 : 40).

Tốc độ dòng: 0,9 ml/min.

Thời gian chạy sắc ký: Không ít hơn 5 lần thời gian lưu của moxifloxacin.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic moxifloxacin không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic moxifloxacin từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10.

Tính phần trăm mỗi tạp chất trong chế phẩm áp dụng công thức ở phần trên.

Giới hạn: Xem *Bảng 2*:

Bảng 2 - Các tạp chất có thời gian lưu tương đối lớn hơn hoặc bằng 1,8

Tên chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối	Giới hạn (%)
Moxifloxacin	1,0	—	—
Dẫn xuất 8-hydroxy	1,8	0,29	0,2
Tạp chưa định danh 3	3,4	1,0	0,2
Floxacin amin[a]	3,9	0,42	0,2
Các tạp khác	—	1,0	0,1

Ghi chú:

[a]Acid 7-amino-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinolin-3-carboxylic.

Tổng tạp chất của cả hai phép thử không lớn hơn 1,5 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 0,5 g *tetrabutylamoni hydrosulfat (TT)* và 1,0 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, thêm 2 ml *acid phosphoric (TT)* và lọc.

Pha động B: *Methanol (TT).*

Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm bằng pha động A để thu được dung dịch chứa 0,1 mg/ml moxifloxacin.

Dung dịch chuẩn gốc: Dung dịch chứa 6 mg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn trong *nước*.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng pha động A để thu được dung dịch chứa 0,1 mg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn và 1 µg/ml tạp chất A của moxifloxacin trong pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm), được nhồi pha tĩnh *phenylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 293 nm, dùng detector chuỗi diod trong khoảng 200 nm đến 400 nm cho Định tính B.

Thể tích tiêm: 25 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Tốc độ dòng (ml/min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0	0,5	69	31
30	0,5	69	31
31	0,9	60	40
36	0,9	60	40
37	0,5	69	31
42	0,5	69	31

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic của moxifloxacin và pic của tạp chất A của moxifloxacin không nhỏ hơn 2,0. Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic moxifloxacin không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic moxifloxacin từ 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng phần trăm của moxifloxacin, $C_{21}H_{24}FN_3O_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{21}H_{24}FN_3O_4$ trong moxifloxacin hydroclorid chuẩn. Phân tử lượng của moxifloxacin và moxifloxacin hydroclorid lần lượt là 401,43 và 437,89.

Bảo quản

Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Hàm lượng thường dùng

Dung dịch 0,5 %.

https://trungtamthuoc.com/

VIÊN NÉN MOXIFLOXACIN

Là viên nén chứa moxifloxacin 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 moxifloxacin, $C_{21}H_{24}FN_3O_4$, 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 có các cực đại hấp thụ tương ứng với các cực đại hấp thụ của dung dịch chuẩn.

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 moxifloxacin 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)* đã được loại 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, lọc và pha loãng dịch lọc bằng môi trường hòa tan nếu cần để thu được dung dịch có nồng độ moxifloxacin tương đương với dung dịch chuẩn.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch moxifloxacin hydroclorid chuẩn pha trong môi trường hòa tan có nồng độ chính xác khoảng 4,5 µg/ml.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử, dung dịch chuẩn ở bước sóng 296 nm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng moxifloxacin, $C_{21}H_{24}FN_3O_4$, hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{21}H_{24}FN_3O_4$ của moxifloxacin hydroclorid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng moxifloxacin, $C_{21}H_{24}FN_3O_4$, 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 A: *Methanol - dung dịch đệm* (20 : 80).

Pha động B: *Methanol - dung dịch đệm* (80 : 20).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,5 g *tetrabutylamoni hydrosulfat (TT)* và 1,0 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*. Thêm 2 ml *acid phosphoric (TT)* và chỉnh pH đến 2,5 *bằng triethylamin (TT)*.

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 0,5 g *tetrabutylamoni hydrosulfat (TT)* và 1,0 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*. Thêm 2,0 ml *acid phosphoric (TT)*. Thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, lắc đều.

Dung dịch tạp chuẩn gốc: Dung dịch chứa 0,02 mg/ml mỗi tạp chất F và tạp chất A của moxifloxacin trong *acetonitril (TT)*.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,3 mg/ml moxifloxacin hydroclorid, 0,3 µg/ml mỗi tạp chất F và tạp chất A của moxifloxacin trong dung môi pha mẫu được chuẩn bị như sau: cân chính xác 82 mg moxifloxacin hydroclorid chuẩn và chuyển vào bình định mức 250 ml, thêm 4,0 ml dung dịch tạp chuẩn gốc và thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 3,3 µg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 82 mg moxifloxacin hydroclorid, chuyển vào bình định mức 250 ml. Thêm 150 ml dung môi pha mẫu và siêu âm 30 min, thỉnh thoảng lắc. Thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, ly tâm và lọc dung dịch thu được.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *phenylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 293 nm và 317 nm.

Tốc độ dòng: 1,1 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 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	95	5
22	95	5
39	30	70
52	30	70
53	0	100
58	0	100
58,1	95	5
70	95	5

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải ở bước sóng 293 nm: độ phân giải giữa pic của tạp chất F và pic moxifloxacin không nhỏ hơn 2,0; tỷ số đỉnh – hõm (H_p/H_v) không nhỏ hơn 1,5 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 đến đáy hõm phân tách giữa pic moxifloxacin và pic tạp chất A. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu ở bước sóng 293 nm: hệ số đối xứng của pic moxifloxacin không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic moxifloxacin từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 10,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm mỗi tạp chất trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic moxifloxacin trên sắc ký đồ

https://trungtamthuoc.com/

của dung dịch đối chiếu và hàm lượng của $C_{21}H_{24}FN_3O_4$ trong moxifloxacin hydroclorid chuẩn.

Giới hạn: Xem *Bảng 1*, bỏ qua các pic có thời gian lưu nhỏ hơn 3 min, các pic ra sau pic 8-methoxy quinolonic ethyl ester và pic có diện tích dưới 0,05 % so với pic chính.

Bảng 1 - Các tạp chất của moxifloxacin

Tên chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối	Bước sóng (nm)	Giới hạn (%)
Tạp chất F	0,82	1,0	293	—[1]
Moxifloxacin	1,0	—	293/317	—[1]
Tạp chất A	1,1	0,53	293	—[1]
Tạp chất B	1,26	0,77	317	—[1]
Tạp chất C	1,33	1,0	293	—[1]
Tạp chất D	1,38	0,76	293	—[1]
Tạp chất E	1,49	0,26	293	—[1]
Dẫn xuất của acid 8-hydroxy quinolonic[2]	1,72	1,3	293	—[1]
Dẫn xuất của acid 8-methoxy quinolonic[3]	1,89	1,9	317	—[1]
8-methoxy quinolonic ethyl ester[4]	1,93	1,6	317	—[1]
Tạp chất khác	—	1,0	293	0,2
Tổng tạp	—	—	293/317	0,75

Ghi chú:

[1]chỉ áp dụng cho định tính các pic tạp, các tạp này là tạp trong quá trình sản xuất nguyên liệu và được kiểm soát trong nguyên liệu, không áp dụng tính tổng tạp trong chế phẩm.

Tạp chất A, B, C, D, E: Xem chuyên luận Moxifloxacin.

Tạp chất F: Acid 1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-7-[(4a*S*,7a*S*)-1-methylhexahydro-1*H*-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6(*2H*)-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

[2]Acid 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-hydroxy-4-oxo-3-quinolin-carboxylic.

[3]Acid 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-4-oxo-3-quinolin-carboxylic.

[4]Ethyl 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-methoxy-4-oxo-3-quinolin-carboxylat.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,36 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*. Thêm 2 ml *triethylamin (TT)* và chỉnh pH đến 1,9 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung dịch A: *Methanol - 1-propyl alcol - dung dịch đệm* (300 : 34 : 666).

Pha động: *Acetonitril - dung dịch A* (50 : 1000).

Dung môi pha mẫu: *Methanol - dung dịch đệm* (20 : 80).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa moxifloxacin hydroclorid chuẩn có nồng độ chính xác khoảng 0,09 mg/ml trong dung môi pha mẫu.

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 400 mg moxifloxacin vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 60 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm 30 min, thỉnh thoảng lắc, pha loãng bằng dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 250,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

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: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 293 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Thời gian chạy sắc ký: 10 min.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic moxifloxacin không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic moxifloxacin từ 5 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 phần trăm của moxifloxacin, $C_{21}H_{24}FN_3O_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{21}H_{24}FN_3O_4$ trong moxifloxacin hydroclorid chuẩn. Phân tử lượng của moxifloxacin và moxifloxacin hydroclorid lần lượt là 401,43 và 437,89.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Hàm lượng thường dùng

400 mg.

https://trungtamthuoc.com/

THUỐC TIÊM TRUYỀN NATRI CLORID ĐẲNG TRƯƠNG

Là dung dịch vô khuẩn của natri clorid trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm không được có chất bảo quản.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) mục "Thuốc tiêm truyền" 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 phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)
Không được quá 0,5 EU/ml.

Định lượng
Lấy chính xác 10,0 ml chế phẩm cho vào 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
Trong đồ đựng thủy tinh hoặc chất dẻo. Nên dùng thủy tinh cấp I hoặc cấp II.

Loại thuốc
Cung cấp chất điện giải.

NATRI HYDROXYD

NaOH P.t.l: 40,00

Natri hydroxyd phải chứa từ 97,0 % đến 100,5 % NaOH.

Tính chất
Khối tinh thể màu trắng hay gần như trắng, được sản xuất ở dạng pelet, thanh hoặc phiến, dễ chảy nước, dễ hấp thụ carbon dioxyd. Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính
A. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *nước*. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng *nước*. pH của dung dịch thu được không được nhỏ hơn 11,0.
B. 2 ml dung dịch S cho phản ứng định tính (A) của natri (Phụ lục 8.1).

Dung dịch S: *Phải hết sức thận trọng khi thao tác:* Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 12 ml *nước*. Thêm 17 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)*, điều chỉnh đến pH 7 bằng *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và pha loãng thành 50 ml bằng *nước*.

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

Carbonat
Không được quá 2,0 %, tính theo Na_2CO_3 tính được trong phần Định lượng.

Clorid
Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).
Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong 5 ml *nước*, acid hóa dung dịch thu được bằng 4 ml *acic nitric (TT)* và pha loãng thành 15 ml bằng *nước*. Dùng dung dịch thu được tiến hành thử, không cho thêm *dung dịch acid nitric loãng (TT)*.

Sulfat
Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).
Hòa tan 0,75 g chế phẩm trong 6 ml *nước cất (TT)*, điều chỉnh đến pH 7 bằng *acid hydrocloric (TT)* và pha loãng thành 15 ml bằng *nước cất (TT)*.

Sắt
Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).
Dùng dung dịch S để thử.

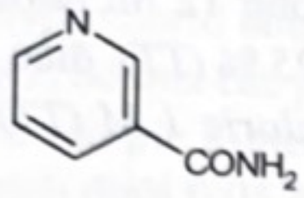
Định lượng
Hòa tan khoảng 2,000 g chế phẩm trong 80 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*. Thêm 0,3 ml *dung dịch phenolphthalein (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 1 N (CĐ)*. Thêm 0,3 ml *methyl da cam (TT)* và tiếp tục chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 1 N (CĐ)*.
1 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 N (CĐ)* sử dụng ở lần chuẩn độ thứ 2 tương đương với 0,1060 g Na_2CO_3.
1 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 N (CĐ)* đã sử dụng ở cả 2 lần chuẩn độ tương đương với 40,00 mg kiềm tính theo NaOH.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, không phải kim loại.

Loại thuốc
Tá dược.

https://trungtamthuoc.com/

NICOTINAMID



$C_6H_6N_2O$ 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 hoặc gần như trắng.

Dễ tan trong nước và 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.

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. Điểm chảy: 128 °C đến 131 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: *Silica gel* F_{254}.

Dung môi khai triển: *Nước - ethanol 96 % - methylen clorid* (4 : 45 : 48).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp đồng thể tích *ethanol 96 % (TT)* và *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg nicotinamid chuẩn trong hỗn hợp đồng thể tích *ethanol 96 % (TT)* và *nước* 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 2/3 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 thu được của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và kích thước với vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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 màu không được đậm hơn màu mẫu VN_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).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trộn 5,0 ml *acid acetic loãng (TT)*, 900 ml *nước*, 30 ml *dung dịch amoniac loãng* (TT_3), 15 ml *acetonitril (TT)*, pha loãng thành 1 L bằng *nước dùng cho sắc ký (TT)*.

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

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong pha động A rồi pha loãng thành 200,0 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 isonicotinamid (tạp chất D) trong vừa đủ 100,0 ml dung dịch thử. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng dung dịch thử.

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).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 264 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 - 2	98	2
2 - 16	98 → 0	2 → 100

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với nicotinamid (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất D 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 tạp pic tạp chất D và pic nicotinamid ít nhất là 2,0.

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

Giới hạn:

Tạp chất bất kì: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 0,2 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid pyridin-3-carboxylic (acid nicotinic).

Tạp chất B: Pyridin-3-carbonitril.

Tạp chất C: Pyridin-2-carboxamid (picolinamid).

Tạp chất D: Pyridin-4-carboxamid (isonicotinamid).

Tạp chất E: Pyridin-3-carboxamid 1-oxid (nicotinamid *N*-oxid).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; chân không, 18 h).

Tro sulfat

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

https://trungtamthuoc.com/

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,100 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 12,21 mg $C_6H_6N_2O$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin nhóm B.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

NANG NIFUROXAZID

Là nang cứng chứa nifuroxazid.

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 nifuroxazid, $C_{12}H_9N_3O_5$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 80 mg nifuroxazid vào bình định mức 200 ml, thêm *methoxyethanol (TT)* đến định mức, lắc 90 min và lọc. Pha loãng 2,0 ml dịch lọc thành 200,0 ml bằng *methanol (TT)*. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 420 nm, dung dịch thu được phải cho 2 cực đại hấp thụ ở bước sóng 287 nm ± 2 nm, 367 nm ± 2 nm và một cực tiểu hấp thụ ở bước sóng 315 nm ± 2 nm. *Lưu ý: Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.*

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 rã (Phụ lục 11.6)

Không được quá 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.

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng và dùng dụng cụ thủy tinh tối màu.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg nifuroxazid vào bình định mức 100 ml. Thêm 20 ml *dimethylsufoxid (TT)*, lắc 15 min để phân tán đều. Thêm *methanol (TT)* đến vạch và lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 20,0 ml bằng hỗn hợp *methanol - nước* (40 : 60).

Dung dịch thử độ nhạy: Cân chính xác 20 mg nifuroxazid chuẩn vào bình định mức 100 ml. Hòa tan bằng 4 ml *dimethylsufoxid (TT)*. Thêm *methanol (TT)* đến vạch. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml bằng *methanol (TT)*. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp *methanol - nước* (40 : 60).

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch thử độ nhạy, trên sắc ký đồ thu được tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10. Số đĩa lý thuyết tính trên pic nifuroxazid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn của mục Định lượng không nhỏ hơn 3000.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của nifuroxazid. Tính phần trăm tạp chất nếu có bằng phương pháp chuẩn hóa. Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic thu được từ dung dịch thử độ nhạy.

Giới hạn:

Mỗi tạp chất không được quá 0,2 %.

Tổng tạp không được quá 0,5 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). *Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng và dùng dụng cụ thủy tinh tối màu.*

Pha động: *Methanol - dung dịch acid formic 0,1 M* (40 : 60).

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 nifuroxazid vào bình định mức 100 ml. Thêm 20 ml *dimethyl sufoxid (TT)*, lắc 15 min. Thêm *methanol (TT)* đến vạch và lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng hỗn hợp *methanol - nước* (40 : 60).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 100 mg nifuroxazid chuẩn vào bình định mức 100 ml. Hòa tan bằng 20 ml *dimethyl sufoxid (TT)* và thêm *methanol (TT)* đến vạch. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp *methanol - nước* (40 : 60).

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 270 nm.

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

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

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng phần trăm nifuroxazid, $C_{12}H_9N_3O_5$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{12}H_9N_3O_5$ của nifuroxazid chuẩn.

https://trungtamthuoc.com/

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng
200 mg.

NƯỚC SIÊU TINH KHIẾT

H_2O P.t.l: 18,02

Nước siêu tinh khiết được dùng để pha chế các chế phẩm có yêu cầu cao về tiêu chuẩn sinh học, trừ trường hợp yêu cầu dùng nước để pha thuốc tiêm.

Nước siêu tinh khiết được sản xuất từ nước đạt tiêu chuẩn nước uống được. Các phương pháp sản xuất bao gồm: thẩm thấu ngược hai lần cùng với các kỹ thuật khác như siêu lọc và khử ion. Điều quan trọng cốt yếu là vận hành và duy trì hệ thống đúng cách. Để đảm bảo chất lượng nước đạt yêu cầu, các quy trình phải được thẩm định, phải theo dõi độ dẫn điện trong quá trình sản xuất và kiểm tra thường xuyên chỉ tiêu vi sinh vật.

Nước siêu tinh khiết được bảo quản với lượng lớn và phân phối trong các điều kiện để ngăn ngừa sự phát triển của vi sinh vật và tránh mọi 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 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.

Tính chất
Chất lỏng trong, không màu.

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, đồng thời ghi lại nhiệt độ. 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 không lớn hơn giới hạn quy định 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.

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 (do hấp thụ CO_2 trong không khí), ghi lại kết quả khi độ dẫn điện thay đổi 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 điện 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 giới hạn độ dẫn điện theo *Bảng 2* (giá trị D2). Mẫu thử đạt yêu cầu về độ dẫn điện khi D1 nhỏ hơn hoặc bằng 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 1 - Độ dẫn điện theo nhiệt độ

Nhiệt độ (°C)	Độ dẫn điện tối đa ($\mu S \cdot cm^{-1}$)
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

Bảng 2 - 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

https://trungtamthuoc.com/

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 được 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), chuyển ống nghiệm vào nồi 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 tỉ (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)*.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,25 EU/ml (Phụ lục 13.2).

Nhãn

Trên nhãn phải ghi rõ nếu chế phẩm phù hợp để sản xuất dung dịch thẩm tách.

NANG OFLOXACIN

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 ofloxaxin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, 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 thuốc 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 chứa 0,3 mg/ml ofloxacin chuẩn 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: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian quy định, lấy một phần dịch hòa tan, 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 294 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 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.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Đệm phosphat: Dung dịch *kali dihydrophosphat (TT)* 2,72 mg/ml được điều chỉnh đến pH 3,3 ± 0,1 bằng *dung*

Sưu tầm và chia sẻ bởi
Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

https://trungtamthuoc.com/

dịch acid phosphoric 10 % (TT).
Pha động A: Acetonitril - đệm phosphat (3 : 22).
Pha động B: Acetonitril - đệm phosphat (3 : 2).
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg ofloxacin và chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 70 ml *methanol (TT)* và lắc siêu âm trong 20 min. Thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch ofloxacin chuẩn trong *methanol (TT)* có nồng độ 4 µg/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 294 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	100	0
8	100	0
25	40	60
26	100	0
40	100	0

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ofloxacin từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5,0 %; hệ số đối xứng của pic ofloxacin không lớn hơn 2,0.
Thời gian lưu tương đối so với ofloxacin của tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 3,6.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử, tính hàm lượng mỗi tạp chất dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic ofloxacin trên sắc ký đồ của dung đối chiếu và hàm lượng của ofloxacin chuẩn.
Với tạp chất A, hiệu chỉnh diện tích pic bằng cách chia diện tích pic của tạp chất A thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử cho hệ số đáp ứng tương đối bằng 0,22.
Giới hạn:
Tạp chất A, C: Không lớn hơn 0,3 %.
Tạp chất khác: Không lớn hơn 0,2 %.
Tổng các tạp chất: Không lớn hơn 1,0 %.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Đệm phosphat: Được chuẩn bị như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.
Pha động: *Acetonitril - đệm phosphat* (3 : 22).
Dung môi pha mẫu 1: Methanol - acid acetic băng (3 : 1).
Dung môi pha mẫu 2: Acetonitril - nước (1 : 9).
Dung dịch chuẩn gốc: Hòa tan ofloxacin chuẩn trong dung môi pha mẫu 1 để thu được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 1 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng dung môi pha mẫu 2 để thu được dung dịch có nồng độ ofloxacin khoảng 20 µg/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 thuốc tương ứng với khoảng 100 mg ofloxacin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha mẫu 1 và lắc siêu âm khoảng 20 min. Thêm dung môi pha mẫu 1 đến vạch, lắc đều. Lọc qua giấy lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 2,0 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml và thêm vừa đủ đến vạch bằng dung môi pha mẫu 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 294 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 dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ofloxacin từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %; hệ số đối xứng của pic ofloxacin không lớn hơn 2,0.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.
Tính hàm lượng ofloxacin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, trong nang từ diện tích pic ofloxacin thu được 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 đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Hàm lượng thường dùng
100 mg; 200 mg.

VIÊN NÉN OFLOXACIN

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 ofloxaxin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, 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}.

https://trungtamthuoc.com/

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, lắc với 10 ml hỗn hợp *cloroform - methanol* (1 : 1), lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,3 mg/ml ofloxacin chuẩn 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: 100 r/min.
Thời gian: 30 min.
Cách tiến hành: Sau thời gian quy định, lấy một phần dịch hòa tan, 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 294 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 $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ trong 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.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Đệm phosphat: Dung dịch *kali dihydrophosphat (TT)* 2,72 mg/ml được điều chỉnh bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT)* đến pH 3,3 ± 0,1.
Pha động A: Acetonitril - đệm phosphat (3 : 22).
Pha động B: Acetonitril - đệm phosphat (3 : 2).
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg ofloxacin và chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 70 ml *methanol (TT)* và lắc siêu âm trong 20 min. Thêm *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 4 µg/ml ofloxacin chuẩn trong *methanol (TT)*.
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 294 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	100	0
8	100	0
25	40	60
26	100	0
40	100	0

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ofloxacin từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5,0 %; hệ số đối xứng của pic ofloxacin không lớn hơn 2,0.
Thời gian lưu tương đối so với ofloxacin của tạp chất C khoảng 0,5, tạp chất A khoảng 3,6.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử.
Tính hàm lượng mỗi tạp chất dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic ofloxacin trên sắc ký đồ của dung đối chiếu và hàm lượng của ofloxacin chuẩn.
Với tạp chất A, hiệu chỉnh diện tích pic bằng cách chia diện tích pic của tạp chất A thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử cho hệ số đáp ứng tương đối bằng 0,22.
Giới hạn:
Tạp chất A, C: Không lớn hơn 0,3 %.
Tạp chất khác: Không lớn hơn 0,2 %.
Tổng các tạp chất: Không lớn hơn 1,0 %.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Đệm phosphat: Được chuẩn bị như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.
Pha động: *Acetonitril - đệm phosphat* (3 : 22).
Dung môi pha mẫu 1: Methanol - acid acetic băng (3 : 1).
Dung môi pha mẫu 2: Acetonitril - nước (1 : 9).
Dung dịch chuẩn gốc: Hòa tan ofloxacin chuẩn trong dung môi pha mẫu 1 để thu được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 1 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng dung môi pha mẫu 2 để thu được dung dịch có nồng độ ofloxacin khoảng 20 µg/ml.
Dung dịch thử: Cân 20 viên (loại bỏ vỏ bao phim, nếu cần), xác định khối lượng trung bình và nghiền mịn. Cân

https://trungtamthuoc.com/

chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg ofloxacin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha mẫu 1 và lắc siêu âm khoảng 20 min. Thêm dung môi pha mẫu 1 đến vạch, lắc đều. Lọc qua giấy lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 2,0 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml và thêm vừa đủ đến vạch bằng dung môi pha mẫu 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 294 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 dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ofloxacin từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %; hệ số đối xứng của pic ofloxacin không lớn hơn 2,0.

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

Tính hàm lượng ofloxacin, $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, trong viên dựa vào diện tích pic ofloxacin thu được 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 đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

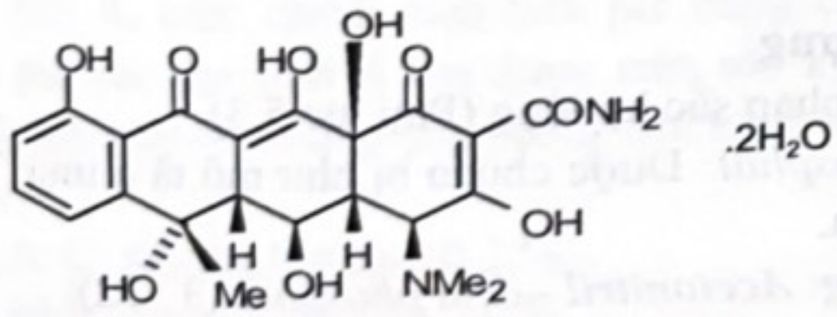
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Hàm lượng thường dùng

100 mg; 200 mg.

OXYTETRACYCLIN DIHYDRAT



.2H2O

$C_{22}H_{24}N_2O_9.2H_2O$ 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-octahydrotetracen-2-carboxamid dihydrat, phải chứa từ 94,5 % đến 102,0 % $C_{22}H_{24}N_2O_9$, tính theo chế phẩm khan.

Chế phẩm thu được từ quá trình nuôi cấy một số chủng *Streptomyces rimosus*.

Tính chất

Bột kết tinh vàng, hơi hút ẩm. Rất khó tan trong nước, tan trong các dung dịch acid và kiềm loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, C, D.

Nhóm II: A, C, D.

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 ammoniac (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 trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng. Làm khô bản mỏng trong 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 ra rõ ràng.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương tự về thời gian lưu và kích thước so với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

C. Thêm 5 ml *acid sulfuric (TT)* vào 2 mg chế phẩm, màu đỏ đậm tạo thành. Cho dung dịch thu được vào 2,5 ml *nước,* màu chuyển sang màu vàng.

D. Nước: Từ 6,0 % đến 9,0 % (Phụ lục 10.3).

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)*.

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 lớn hơn 0,25 (tính theo chế phẩm khan).

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp *dung dịch acid*

https://trungtamthuoc.com/

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 lớn hơn 0,20 (tính theo chế phẩm khan).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch *trifluoroacetic (TT)* 0,05 % (tt/tt).

Pha động B: Tetrahydrofuran dùng cho sắc ký - methanol - acetonitril (5 : 15 : 80)

Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi sử dụng.

Dung dịch thử (1): 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 thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).*

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. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).*

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).*

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 4,0 mg oxytetracyclin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống (có chứa tạp chất A, B, C, D và E) trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 5,0 ml với cùng 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* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

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:

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 → 65	10 → 35

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (2), (3).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo oxytetracyclin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A, B, C, D và E.

Thời gian lưu tương đối so với oxytetracyclin (thời gian lưu tương đối khoảng 6,5 min): Tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,2; tạp chất C khoảng 1,3; tạp chất D khoảng 1,4; tạp chất E khoảng 2,3.

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 3,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic của tạp chất A so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến điểm thấp nhất của đường cong tách pic của tạp chất A khỏi pic của oxytetracyclin; và tỷ số này cũng ít nhất là 3,0 khi H_p là chiều cao đỉnh pic của tạp chất B so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến điểm thấp nhất của đường cong tách pic của tạp chất B khỏi pic của oxytetracyclin.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của oxytetracyclin trong dung dịch đối chiếu (2). Nhân diện tích pic tạp chất D và tạp chất E với hệ số hiệu chỉnh là 0,4.

Giới hạn:

Tạp chất C: Không được quá 2,0 %

Tạp chất B: Không được quá 1,0 %.

Tạp chất A: Không được quá 0,7 %.

Tạp chất D, E: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tạp chất khác: Không đươc quá 0,1 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 3,5 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: (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-octahydrotetracen-2-carboxamid (4-epioxytetracyclin).

Tạp chất B: (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 (tetracyclin).

Tạp chất C: (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 (2-acetyl-2-decarbamoyloxytetracyclin).

Tạp chất D: (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-oxocyclohex-1-en-1-carboxamid.

Tạp chất E: (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-oxocyclohex-1-en-1-carboxamid.

Nước

Từ 6,0 % đến 9,0 % (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 như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

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

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{22}H_{25}ClN_2O_9$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{22}H_{25}ClN_2O_9$ của oxytetracyclin chuẩn.

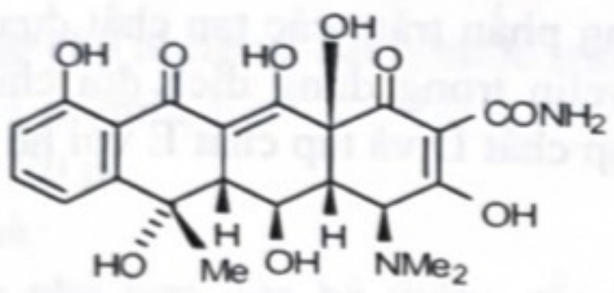
https://trungtamthuoc.com/

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Chế phẩm
Viên nén, nang.

OXYTETRACYCLIN HYDROCLORID



.HCl

$C_{22}H_{24}N_2O_9.HCl$ P.t.l: 496,9

Oxytetracyclin hydroclorid 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 hydroclorid, phải chứa từ 94,5 % đến 102,0 % $C_{22}H_{24}N_2O_9$ tính theo chế phẩm khan.
Chế phẩm thu được từ quá trình nuôi cấy một số chủng *Streptomyces rimosus*.

Tính chất
Bột kết tinh vàng. Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %. Dung dịch trong nước vẩn đục khi để yên do oxytetracyclin kết tủa.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm I: B, C, D
Nhóm II: A, C, D
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 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 trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí, kiểm tra 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 (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. Trong mục Tạp chất liên quan, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải có thời gian lưu và kích thước tương tự với thời gian lưu và kích thước của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
C. 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 màu vàng.
D. Chế phẩm cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

pH
Từ 2,3 đến 2,9 (Phụ lục 6.2).
Lắc kỹ để phân tán 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *nước không có carbon dioxyd (TT)*.

Tạp chất hấp thụ ánh sáng
Đo độ hấp thụ của các 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 gồm *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 (Phụ lục 4.1) tại bước sóng 430 nm không được lớn hơn 0,25 (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 dung môi. Độ hấp thụ của dung dịch (Phụ lục 4.1) tại bước sóng 490 nm không được lớn hơn 0,20 (tính theo chế phẩm khan).

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Dung dịch *acid trifluoroacetic (TT)* 0,05 % (tt/tt).
Pha động B: Tetrahydrofuran dùng cho sắc ký - methanol - acetonitril (5 : 15 : 80).
Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng.
Dung dịch thử (1): 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 thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).*
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. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).*
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).*
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 4,0 mg oxytetracyclin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (có

https://trungtamthuoc.com/

chứa các tạp chất A, B, C, D và E) trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 5,0 ml với cùng 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* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

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:

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 → 65	10 → 35

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (2) và (3).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo oxytetracyclin chuẩn dùng kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất A, B, C, D và E.

Thời gian lưu tương đối so với oxytetracyclin (thời gian lưu khoảng 6,5 min): Tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,2; tạp chất C khoảng 1,3; tạp chất D khoảng 1,4; tạp chất E khoảng 2,3.

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 3,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic của tạp chất A so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến điểm thấp nhất của đường cong tách pic của tạp chất A khỏi pic của oxytetracyclin; và tỷ số này cũng ít nhất là 3,0 khi H_p là chiều cao đỉnh pic của tạp chất B so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến điểm thấp nhất của đường cong tách pic của tạp chất B khỏi pic của oxytetracyclin.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của oxytetracyclin trong dung dịch đối chiếu (2). Nhân diện tích pic tạp chất D và E với hệ số hiệu chỉnh là 0,4.

Giới hạn:

Tạp chất C: Không được quá 2,0 %.

Tạp chất B: Không được quá 1,0 %.

Tạp chất A: Không được quá 0,7 %.

Tạp chất D, E: Không được quá 0,2 %.

Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,1 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 3,5 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: (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-octahydrotetracen-2-carboxamid (4-epioxytetracyclin).

Tạp chất B: (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 (tetracyclin).

Tạp chất C: (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(2-acetyl-2-decarbamoyloxytetracyclin).

Tạp chất D: (3*S*,4*S*,5S)-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-oxocyclohex-1-en-1-carboxamid.

Tạp chất E: (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-oxocyclohex-1-en-1-carboxamid.

Nước

Từ 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 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 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 phần trăm của $C_{22}H_{25}ClN_2O_9$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{22}H_{25}ClN_2O_9$ của oxytetracyclin chuẩn.

1 mg oxytetracyclin tương đương với 1,079 mg oxytetracyclin hydroclorid.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm tetracyclin.

Chế phẩm

Nang.

PANCREATIN

Pancreatin là một chế phẩm gồm các enzym, chủ yếu là amylase, lipase và protease, được chiết xuất từ tuyến tụy của lợn [*Sus scrofa* Linne' var. *domesticus* Gray (Fam. Suidae)] hoặc của bò (*Bos taurus* Linne' (Fam.Bovidae). Mỗi mg pancreatin chứa không ít hơn 25 đơn vị hoạt tính amylase, 2,0 đơn vị hoạt tính lipase và 25 đơn vị hoạt tính

https://trungtamthuoc.com/

protease. Pancreatin ở dạng hoạt tính cao có thể có hoạt lực ghi nhãn gấp 3 lần hoạt tính tối thiểu hoặc có thể được pha loãng bằng cách trộn với lactose hoặc sucrose chứa tối đa 3,25 % tinh bột hoặc với pancreatin hoạt tính thấp.

Một đơn vị hoạt tính amylase là lượng pancreatin có khả năng phân hủy tinh bột ở tốc độ tương đương với 0,16 µEq liên kết glycosid được thủy phân trong một phút theo điều kiện quy định của phép thử Định lượng hoạt tính amylase.

Một đơn vị hoạt tính lipase là lượng pancreatin có khả năng giải phóng 1,0 µEq acid trong một phút ở pH 9,0 và 37 °C theo điều kiện quy định của phép thử Định lượng hoạt tính lipase.

Một đơn vị hoạt tính protease là lượng pancreatin có khả năng thủy phân casein ở tốc độ tương đương với một lượng peptid không bị kết tủa bởi acid tricloroacetic, có độ hấp thụ tương đương với độ hấp thụ của 15 nmol tyrosin ở bước sóng 280 nm, được giải phóng ra trong một phút theo điều kiện quy định của phép thử Định lượng hoạt tính protease. Trong phép thử này đơn vị hoạt tính tương đương với đơn vị USP.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).
(60 °C; trong chân không; 4 h).

Thử giới hạn nhiễm khuẩn

Không được có *Salmonella* và *Escherichia coli* (Phụ lục 13.6).

Chất béo

Cân 2,0 g mẫu thử cho vào bình nón 50 ml, thêm 20 ml *ether (TT)*, đậy nút, để yên trong 2 h, thỉnh thoảng lắc đều. Lấy dịch ether phía trên bằng cách gạn lớp dịch chảy theo đũa thủy tinh vào giấy lọc thô có đường kính khoảng 7 cm (đã được thấm ướt trước bằng ether), thu dịch lọc vào một cốc đã được trừ bì. Lặp lại quá trình chiết với 10 ml *ether (TT)* theo quy trình trên. Sau đó, lại thêm 10 ml *ether (TT)* và chuyển toàn bộ ether và phần pancreatin còn lại vào giấy lọc. Sau khi lọc xong, bốc hơi ether ở nhiệt độ thường, làm khô cắn ở nhiệt độ 105 °C trong 2 h.

Yêu cầu:

Chế phẩm pancreatin có hoạt tính bằng hoặc lớn hơn gấp 3 lần hoạt tính tối thiểu: Khối lượng cắn chất béo thu được không được lớn hơn 120 mg (6,0 %).

Chế phẩm pancreatin có hoạt tính nhỏ hơn 3 lần hoạt tính tối thiểu: Khối lượng cắn chất béo thu được không được lớn hơn 60 mg (3,0 %).

Định lượng hoạt tính amylase (Khả năng thủy phân tinh bột)

Dung dịch đệm phosphat pH 6,8: Hòa tan 13,6 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong *nước* để được 500 ml dung dịch. Hòa tan 14,2 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong *nước* để được 500 ml dung dịch. Trộn 51 ml dung dịch kali dihydrophosphat và 49 ml dung dịch dinatri hydrophosphat. Điều chỉnh pH 6,8 nếu cần bằng cách thêm từng giọt dung dịch kali dihydrophosphat hoặc dung dịch dinatri hydrophosphat. Sử dụng trong ngày.

Dung dịch cơ chất: Cân một lượng tinh bột dễ tan tinh khiết tương ứng với 2,0 g chất khan vào cốc, thêm vào 10 ml *nước*, khuấy tạo thành hỗn dịch. Chuyển hỗn dịch này vào 160 ml *nước* sôi. Tráng cốc bằng 10 ml *nước*, chuyển vào dung dịch trên, đun sôi, khuấy đều. Làm nguội về nhiệt độ phòng, thêm *nước* để được 200 ml. Sử dụng trong ngày.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng pancreatin chuẩn chứa khoảng 500 đơn vị hoạt tính amylase và chuyển vào trong cối thích hợp. Thêm khoảng 3 ml *dung dịch đệm phosphat pH 6,8*, nghiền trong khoảng 5 - 10 min. Dùng *dung dịch đệm phosphat pH 6,8* chuyển hỗn hợp này vào bình định mức 50 ml, thêm *dung dịch đệm phosphat pH 6,8* đến vạch, lắc đều thu được dung dịch chuẩn có chứa 10 đơn vị hoạt tính amylase/ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng mẫu thử chứa khoảng 1000 đơn vị amylase và chuyển vào trong cối thích hợp. Thêm khoảng 3 ml *dung dịch đệm phosphat pH 6,8*; nghiền trong khoảng 5 - 10 min. Dùng *dung dịch đệm phosphat pH 6,8* chuyển hỗn hợp này vào bình định mức 100 ml, thêm *dung dịch đệm phosphat pH 6,8* đến vạch, lắc đều thu được dung dịch thử có nồng độ tương đương dung dịch chuẩn.

Cách tiến hành:

Chuẩn bị 4 bình nón nút mài dung tích 250 ml, đánh dấu S, U, BS, BU. Dùng pipet hút vào mỗi bình 25 ml *dung dịch cơ chất*, 10 ml *dung dịch đệm phosphat pH 6,8* và 1 ml dung dịch *natri clorid (TT)* 11,7 g/L, đậy nút bình, trộn đều. Chuyển các bình vào bể ổn nhiệt đã được duy trì ở 25 ± 0,1 °C, để ổn định. Thêm 2 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 N (TT)* vào mỗi bình BS, BU; trộn đều và chuyển vào bể ổn nhiệt. Thêm chính xác 1,0 ml *dung dịch thử* vào bình U và BU; và 1,0 ml *dung dịch chuẩn* vào bình S và BS. Trộn đều các bình, chuyển các bình vào bể ổn nhiệt. Sau chính xác 10 min từ thời điểm thêm enzym, thêm 2,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 N (TT)* vào bình S và U, trộn đều. Thêm chính xác 10,0 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* vào mỗi bình, vừa thêm vừa lắc, ngay lập tức thêm 45 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (TT)*. Chuyển các bình vào trong tối ở 15 °C đến 25 °C trong 15 min. Thêm vào mỗi bình 4 ml *dung dịch acid sulfuric 2 N (TT)*, và chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)* đến khi dung dịch mất màu xanh.

Hoạt lực amylase (số đơn vị) có trong một mg chế phẩm được tính theo công thức:

$$100(C_S/W_U)(V_{BU} - V_U)/(V_{BS} - V_S)$$

Trong đó:

https://trungtamthuoc.com/

C_S là hoạt lực amylase trong dung dịch chuẩn (đơn vị hoạt tính amylase/ml);
W_U là lượng cân mẫu thử (mg);
V_U, V_S, V_{BU}, V_{BS} là thể tích *dung dịch natri thiosufat 0,1 N (CĐ)* (ml) tương ứng dùng để chuẩn độ dung dịch trong các bình U, S, BU, BS.

Định lượng hoạt tính lipase (Khả năng phân giải chất béo)

Dung dịch acacia: Ly tâm dung dịch acacia (1 trong 10) cho đến khi trong. Chỉ sử dụng dung dịch trong.

Nhũ dịch cơ chất dầu olive: Trộn 165 ml *dung dịch acacia*, 20 ml *dầu olive* (TT) và 15 g đá bào trong máy đánh nhũ tương. Làm lạnh hỗn hợp trong nước đá đến 5 °C và đánh đồng nhất ở tốc độ cao trong 15 min. Làm mát bằng nước đá để nhiệt độ không vượt quá 30 °C.

Kiểm tra sự phù hợp của nhũ dịch cơ chất dầu olive như sau: Nhỏ 1 giọt *nhũ dịch cơ chất dầu olive* lên lam kính, ấn nhẹ nhàng lamen để dàn mỏng, kiểm tra toàn bộ vi trường ở độ phóng đại cao (vật kính 43x, thị kính 5x), sử dụng thị kính có gắn thước trắc vi đã được hiệu chỉnh. *Nhũ dịch cơ chất dầu olive* đạt yêu cầu nếu 90 % các hạt có đường kính không lớn hơn 2 µm và không có hạt nào có đường kính lớn hơn 10 µm.

Dung dịch đệm: Hòa tan 60 mg *tris(hydroxymethyl) aminomethan (TT)* và 234 mg *natri clorid (TT)* trong *nước* vừa đủ 100 ml.

Dung dịch muối mật: Chuẩn bị dung dịch chứa 80,0 mg *muối mật (TT)* trong 1 ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng *pancreatin chuẩn* chứa khoảng 400 đơn vị hoạt tính lipase và chuyển vào cối, thêm 3 ml *nước* lạnh, nghiền 10 min, thêm *nước* lạnh để thu được dung dịch chuẩn có nồng độ 8 - 16 đơn vị hoạt tính lipase/ml (dựa trên hoạt lực trên nhãn của chuẩn). Bảo quản ở 4 °C và trộn đều trước khi dùng. Đối với mỗi lần định lượng hút 5 - 10 ml dung dịch lạnh, để ổn định đến 20 °C trước khi dùng pipet để hút một lượng chính xác.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng mẫu thử chứa khoảng 400 đơn vị hoạt tính lipase và chuyển vào cối, thêm 3 ml *nước* lạnh, nghiền 10 min, thêm *nước* lạnh để thu được dung dịch có nồng độ 8 - 16 đơn vị hoạt tính lipase/ml (dựa trên hoạt lực ước tính của mẫu thử). Bảo quản ở 4 °C và trộn trước khi dùng. Đối với mỗi lần định lượng hút 5 - 10 ml dung dịch lạnh, để ổn định đến 20 °C trước khi dùng pipet để hút một lượng chính xác.

Cách tiến hành:

Trộn 10 ml *nhũ dịch cơ chất dầu olive*, 8,0 ml *dung dịch đệm*, 2,0 ml *dung dịch muối mật* và 9,0 ml *nước* vào cốc thủy tinh 2 lớp dung tích 50 ml, khoang bên ngoài của cốc được kết nối với bể ổn nhiệt. Đậy nắp hỗn hợp và trộn liên tục bằng khuấy từ. Duy trì nhiệt độ của hỗn hợp ở 37 ± 0,1 °C, dùng microburet lắp qua nắp rồi nhỏ *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* vào cốc để điều chỉnh đến pH 9,20 (sử dụng một hệ thống điện cực thủy tinh - calomel để đo pH). Thêm 1,0 ml dung dịch thử và sau đó tiếp tục chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* trong 5 min để duy trì pH ở mức 9,0. Xác định thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* được thêm vào sau mỗi phút. Tiến hành tương tự mẫu thử thay 1 ml *dung dịch thử* bằng 1 ml *dung dịch chuẩn*.

Tính kết quả:

Vẽ đồ thị biểu diễn sự tương quan giữa thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* theo thời gian. Chỉ sử dụng các điểm nằm trên đường thẳng của đồ thị, tính toán lượng acid trung bình giải phóng ra mỗi phút bởi mẫu thử và mẫu chuẩn. Dựa vào độ pha loãng và hàm lượng được ghi trên nhãn của *pancreatin chuẩn*, xác định hoạt tính lipase có trong mẫu thử bằng cách so sánh với mẫu chuẩn.

Định lượng hoạt tính protease (Khả năng thủy phân casein)

Dung dịch cơ chất casein: Cân 1,25 g *casein* đã được nghiền mịn vào bình nón dung tích 100 ml, thêm 5 ml *nước*, lắc tạo thành hỗn dịch, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (TT)*, lắc trong 1 min, thêm tiếp 50 ml nước, lắc khoảng 1 h cho hòa tan hoàn toàn. Dung dịch tạo thành phải có pH khoảng 8,0. Nếu cần điều chỉnh tới pH 8,0 bằng cách thêm từng giọt *dung dịch natri hydroxyd 1 N (TT)* hoặc *dung dịch acid hydrocloric 1 N (TT)*. Chuyển dung dịch thu được vào bình định mức 100 ml, thêm *nước* vừa đủ thể tích. Sử dụng trong ngày.

Dung dịch đệm: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 1,8 g *natri hydroxyd (TT)* với 950 ml *nước* trong bình định mức 1000 ml; điều chỉnh tới pH 7,5 ± 0,2 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,2 N (CĐ)*, thêm *nước* vừa đủ thể tích, trộn đều. Bảo quản trong ngăn mát tủ lạnh.

Dung dịch acid tricloroacetic: Hòa tan 50 g *acid tricloroacetic (TT)* trong 1000 ml *nước*. Bảo quản ở nhiệt độ phòng.

Giấy lọc: Xác định tính phù hợp của giấy lọc bằng cách lọc 5 ml *dung dịch acid tricloroacetic* qua giấy lọc và đo độ hấp thụ của dịch lọc ở 280 nm. Mẫu trắng là *dung dịch acid tricloroacetic* không lọc. *Yêu cầu*: Độ hấp thụ của dịch lọc không lớn hơn 0,04. Nếu độ hấp thụ của dịch lọc lớn hơn 0,04 thì rửa lại giấy lọc bằng *dung dịch acid tricloroacetic* cho đến khi độ hấp thụ của dịch lọc không lớn hơn 0,04.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng *pancreatin chuẩn* chứa khoảng 2500 đơn vị hoạt tính protease hòa tan trong 100 ml *dung dịch đệm*, trộn đều bằng cách lắc không liên tục ở nhiệt độ phòng trong 25 min. Pha loãng với *dung dịch đệm* để được dung dịch có nồng độ khoảng 2,5 đơn vị hoạt tính protease/ml (dựa vào hoạt lực ghi trên nhãn của chuẩn).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng mẫu thử chứa

https://trungtamthuoc.com/

khoảng 2500 đơn vị hoạt tính protease và chuyển vào cối. Thêm 3 ml *dung dịch đệm*, nghiền trong 5 đến 10 min. Dùng *dung dịch đệm* để chuyển hỗn hợp trên vào bình định mức 100 ml, thêm *dung dịch đệm* vừa đủ tới vạch, lắc đều. Pha loãng bằng *dung dịch đệm* để thu được dung dịch thử có nồng độ tương đương với nồng độ của dung dịch chuẩn.

Cách tiến hành:

Chuẩn bị các ống phản ứng như sau:

Ống chuẩn và ống thử: Đánh dấu S_1, S_2, S_3 cho các ống chuẩn và U cho ống thử. Hút lần lượt 2,0 ml; 1,5 ml; 1,0 ml *dung dịch đệm* vào các ống S_1; S_2 và U; S_3. Hút lần lượt 1,0 ml; 1,5 ml; 2,0 ml *dung dịch chuẩn* vào các ống S_1, S_2, S_3 và 1,5 ml *dung dịch thử* vào các ống U.

Ống đối chứng của chuẩn và thử: Đánh dấu S_{1B}, S_{2B}, S_{3B} cho các ống đối chứng chuẩn và U_B cho ống đối chứng thử. Hút lần lượt 2,0 ml; 1,5 ml; 1,0 ml *dung dịch đệm* vào các ống S_{1B}; S_{2B} và U_B; S_{3B}. Hút lần lượt 1,0 ml; 1,5 ml; 2,0 ml *dung dịch chuẩn* vào các ống S_{1B}, S_{2B}, S_{3B} và 1,5 ml *dung dịch thử* vào ống U_B. Hút 5,0 ml *dung dịch acid tricloroacetic* vào một trong mỗi ống trên, lắc đều.

Ống mẫu trắng (đánh đấu B): Gồm 3 ml *dung dịch đệm* với 5 ml *dung dịch acid tricloroacetic,* trộn đều.

Tiến hành phản ứng:

Ủ tất cả các ống ở 40 °C trong bể ổn nhiệt, thêm vào mỗi ống một que khuấy bằng thủy tinh và cân bằng nhiệt độ. Tại thời điểm t = 0, lần lượt thêm vào mỗi ống 2,0 ml *dung dịch cơ chất casein* (*dung dịch cơ chất casein* đã được ủ trong bể ổn nhiệt ở 40 °C), trộn đều. Sau chính xác 60 min kể từ khi thêm dung dịch cơ chất, dừng phản ứng bằng cách thêm 5 ml *dung dịch acid tricloroacetic* vào các ống S_1, S_2, S_3 và U, trộn đều và đưa các ống ra khỏi bể ổn nhiệt. Để tất cả các ống ở nhiệt độ phòng trong 10 min cho kết tủa hết protein, lọc lấy dịch. Đo độ hấp thụ của dịch lọc ở bước sóng 280 nm, mẫu trắng là dịch lọc ống B.

Tính kết quả:

Hiệu chỉnh độ hấp thụ của các dịch lọc ống S_1, S_2, S_3 bằng cách trừ đi độ hấp thụ tương ứng của các dịch lọc ống S_{1B}, S_{2B}, S_{3B}. Dựng đường biểu diễn mối quan hệ tuyến tính giữa độ hấp thụ và thể tích dung dịch chuẩn trong các ống S_1, S_2, S_3. Trên cơ sở đường tuyến tính này, dựa vào độ hấp thụ (U - U_B), hệ số pha loãng của dung dịch thử và hoạt lực của protease trong *pancreatin chuẩn* tính hoạt lực của protease trong mẫu thử.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Enzym tiêu hóa.

THUỐC TIÊM TRUYỀN PARACETAMOL

Là dung dịch vô khuẩn của paracetamol trong nước để pha thuốc tiêm. Dung dịch có thể chứa các chất đệm và ổn định phù 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 clorid - 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 4,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Độ hấp thụ

Độ hấp thụ của chế phẩm tại bước sóng 500 nm (Phụ lục 4.1) không được lớn hơn 0,04.

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 (TT)* 0,05 M và 375 thể tích dung dịch *natri dihydrophosphat (TT)* 0,05 M.

Dung dịch thử: Là dung dịch chế phẩm (nồng độ 10 mg/ml).

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

https://trungtamthuoc.com/

0,002 % paracetamol chuẩn trong pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Chứa 0,00002 % 4-cloroacetanilid trong 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 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 0,5 lần diện tích pic 4-aminophenol trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).
Pic tương ứng với 4-cloroacetanilid không được có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ 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 thu được từ dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %).

Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)
Không được quá 0,2 EU/mg paracetamol.

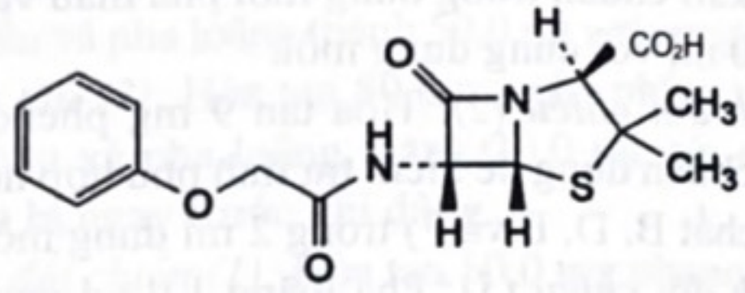
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, dung dịch đối chiếu (2) và điều kiện sắc ký như mục Tạp chất liên quan.
Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có chứa 0,01 % paracetamol.
Dung dịch chuẩn: Chứa 0,01 % paracetamol chuẩn trong pha động.
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 lần lượt 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
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.

PHENOXYMETHYLPENICILIN



$C_{16}H_{18}N_2O_5S$ 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. Tổng hàm lượng của phenoxymethylpenicilin và 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin phải từ 95,0 % đến 102,0 %, 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.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước dùng cho sắc ký (10 : 30 : 60).
Pha động B: *Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước dùng cho sắc ký* (5 : 60 : 35).
Dung môi pha mẫu: Thêm 500 ml *nước* vào 250 ml dung dịch *kali dihydrophosphat (TT)* 0,2 M, lắc đều. Điều chỉnh đến pH 6,5 bằng dung dịch *natri hydroxyd (TT)* 0,84 % và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.
Dung dịch thử (1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

https://trungtamthuoc.com/

Dung dịch thử (2): Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi, chuẩn bị ngay trước khi dùng.
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 9 mg phenoxymethylpenicilin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống (có chứa tạp chất B, D, E và F) trong 2 ml dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 20,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl loại dùng cho sắc ký* (3 µm).
Nhiệt độ cột: 50 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 254 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 - 2	85	15
2 - 5	85 → 70	15 → 30
5 - 17	70 → 0	30 → 100
17 - 22	0	100

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (2), (3), (4).
Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo phenoxymethylpenicilin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B, D, E và F.
Thời gian lưu tương đối so với phenoxymethylpenicilin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất B khoảng 0,29; tạp chất D khoảng 0,38; tạp chất E khoảng 0,55 và 0,61; tạp chất F khoảng 0,88 và 0,95.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa các đồng phân của tạp chất F ít nhất là 3,0. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4), tỷ số tín hiệu/nhiễu của pic chính ít nhất là 20.
Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của phenoxymethylpenicilin trong dung dịch đối chiếu (3). Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất B là 0,5, tạp chất E là 1,3.
Giới hạn:
Tạp chất E (tổng của 2 đồng phân), tạp chất F (tổng của 2 đồng phân): Với mỗi tạp chất, không được quá 1,0 %
Tạp chất B: Không được quá 0,2 %.
Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.
Tổng tạp chất (không bao gồm tạp chất D): Không được quá 3,0 %.
Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,05 %.
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(2-phenylacetyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (benzylpenicilin).
Tạp chất B: Acid phenoxyacetic.
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 (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[[2-(4-hydroxyphenoxy)acetyl]amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (4-hydroxyphenoxymethylpenicilin).
Tạp chất E: Acid (4*S*)-2-[carboxy[(2-phenoxyacetyl)amino]methyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidin-4-carboxylic (các acid peniciloic của phenoxymethylpenicilin).
Tạp chất F: Acid (2*RS*,4*S*)-5,5-dimethyl-2-[[(2-phenoxyacetyl)amino]methyl]-1,3-thiazolidin-4-carboxylic (các acid peniloic của phenoxymethylpenicilin).

Tạp chất D

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (3).
Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất D dựa vào nồng độ của phenoxymethylpenicilin trong dung dịch đối chiếu (3). Nhân diện tích pic của tạp chất D với hệ số hiệu chỉnh là 1,7.
Giới hạn:
Không được quá 1,0 %, tính theo chế phẩm khan.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 1,00 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) 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 $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic phenoxymethylpenicilin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{16}H_{17}KN_2O_5S$ của phenoxymethylpenicilin kali chuẩn. Hệ số chuyển đổi từ phenoxymethylpenicilin kali sang phenoxymethylpenicilin là 0,902.
Tính tổng hàm lượng của phenoxymethylpenicilin và 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin.

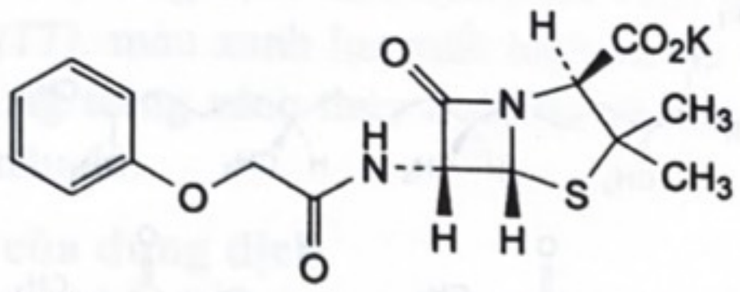
https://trungtamthuoc.com/

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Chế phẩm
Viên nén.

PHENOXYMETHYLPENICILIN KALI



$C_{16}H_{17}KN_2O_5S$ 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. Tổng hàm lượng của phenoxymethylpenicilin kali và 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin kali phải từ 95,0 % đến 102,0 %, 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 kali phenoxymethylpenicilin 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 50 mg chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10 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 3,4 - methanol - nước dùng cho sắc ký (10 : 30 : 60).
Pha động B: *Dung dịch đệm phosphat pH 3,4 - methanol - nước nước dùng cho sắc ký* (5 : 60 : 35).
Dung môi pha mẫu: Thêm 500 ml *nước* vào 250 ml dung dịch *kali dihydrophosphat (TT)* 0,2 M, lắc đều. Điều chỉnh đến pH 6,5 bằng dung dịch *natri hydroxyd (TT)* 0,84 % và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước.*
Dung dịch thử (1): 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 thử (2): Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi, chuẩn bị ngay trước khi dùng.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 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 8 mg phenoxymethylpenicilin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống (có chứa tạp chất B, D, E và F) trong 2 ml dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 20,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl loại dùng cho sắc ký* (3 µm).
Nhiệt độ cột: 50 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 254 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 - 2	85	15
2 - 5	85 → 70	15 → 30
5 - 17	70 → 0	30 → 100
17 - 22	0	100

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (2), (3), (4).
Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo phenoxymethylpenicilin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất B, D, E và F.
Thời gian lưu tương đối so với phenoxymethylpenicilin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất B khoảng 0,29; tạp chất D khoảng 0,38; tạp chất E khoảng 0,55 và 0,61; tạp chất F khoảng 0,88 và 0,95.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa các đồng phân của tạp chất F không nhỏ hơn 3,0. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4), tỷ số tín hiệu/nhiễu của pic chính tối thiểu là 20.
Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của phenoxymethylpenicilin kali trong dung dịch đối chiếu

https://trungtamthuoc.com/

(3). Nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất B là 0,6, tạp chất E là 1,3.

Giới hạn:

Tạp chất E (tổng của 2 đồng phân), tạp chất F (tổng của 2 đồng phân): Với mỗi tạp chất, không được quá 1,0 %.

Tạp chất B: Không được quá 0,3 %.

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.

Tổng tạp chất (không bao gồm tạp chất D): Không được quá 3,0 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(2-phenylacetyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (benzylpenicilin).

Tạp chất B: Acid phenoxyacetic.

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 (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[[2-(4-hydroxyphenoxy)acetyl]amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (4-hydroxyphenoxymethylpenicilin).

Tạp chất E: Acid (4*S*)-2-[carboxy[(2-phenoxyacetyl)amino]methyl]-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidin-4-carboxylic (Các acid peniciloic của phenoxymethylpenicilin).

Tạp chất F: Acid (2*RS*,4*S*)-5,5-dimethyl-2-[[(2-phenoxyacetyl)amino]methyl]-1,3-thiazolidin-4-carboxylic (Các acid peniciloic của phenoxymethylpenicilin).

Tạp chất D

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

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (3). Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất D dựa vào nồng độ của phenoxymethylpenicilin kali trong dung dịch đối chiếu (3). Nhân diện tích pic của tạp chất D với hệ số hiệu chỉnh là 1,7.

Giới hạn:

Không được quá 4,0 %, tính theo chế phẩm khan.

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,00 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) 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 $C_{16}H_{17}KN_2O_5S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic phenoxymethylpenicilin kali thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{16}H_{17}KN_2O_5S$ của phenoxymethylpenicilin kali chuẩn.

Tính tổng hàm lượng của phenoxymethylpenicilin và 4-hydroxyphenoxymethylpenicilin.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

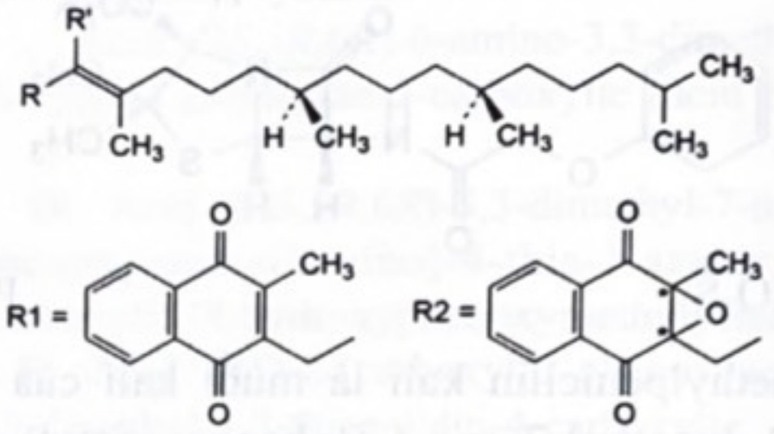
Kháng sinh.

Chế phẩm

Viên nén, bột pha hỗn dịch uống.

PHYTOMENADION

Vitamin K_1



Phytomenadione	R	R'	Molecular formula	M_r
trans	R1	H	$C_{31}H_{46}O_2$	450.7
cis	H	R1	$C_{31}H_{46}O_2$	450.7
trans-epoxy	R2	H	$C_{31}H_{46}O_3$	466.7

$C_{31}H_{46}O_2$ P.t.l: 450,7

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*-phytomenadion) 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 *trans*-phytomenadion, *cis*-phytomenadion và *trans*-epoxyphytomenadion phải từ 97,0 % đến 103,0 %.

Tính chất

Chất lỏng dạng dầu nhớt, trong và màu vàng đậm.

Hơi tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong nước, có thể trộn lẫn với dầu béo. Bị phân hủy khi tiếp xúc với ánh sáng.

Chỉ số khúc xạ khoảng 1,526.

Định tính

Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi dùng và tránh tiếp xúc với 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

https://trungtamthuoc.com/

trimethylpentan (TT). Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong dải 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 Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về thời gian lưu và kích thước với pic chính thu được trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4).

C. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 10 ml *methanol (TT)* và thêm 1 ml dung dịch *kali hydroxyd (TT)* 20 % trong *methanol (TT)*, màu xanh lục xuất hiện và trở nên đỏ tím 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 được quá 2,0 (Phụ lục 7.2).
Dùng 2,00 g chế phẩm.

Tạp chất A

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* F_{254}.
Dung môi khai triển: *Cyclohexan - toluen* (20 : 80).
Dung dịch thử: Hòa tan 0,40 g chế phẩm trong *cyclohexan (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 4,0 mg menadion (tạp chất A) trong *cyclohexan (TT)* và pha loãng thành 50,0 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 3/4 bản mỏng, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí trong 5 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Hệ số di chuyển tương đối so với *trans*-phytomenadion (R_F khoảng 0,5): tạp chất A khoảng 0,4.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất cứ vết nào tương ứng với tạp chất A không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi sử dụng và tránh ánh sáng.
Pha động: *Octanol - di-isopropyl ether - heptan* (2 : 6,6 : 2000).
Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg phytomenadion chuẩn trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2,0 mg *trans*-epoxyphytomenadion chuẩn trong pha động, thêm 5,0 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 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 (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 25,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *silica gel hình cầu dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.
Thể tích tiêm: 50 µl.
Cách tiến hành:
Cân bằng cột bằng pha động ít nhất 24 h.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3) với thời gian gấp 1,6 lần thời gian lưu của *trans*-phytomenadion.
Thời gian lưu tương đối so với *trans*-phytomenadion (thời gian lưu khoảng 30 min): *trans*-epoxyphytomenadion khoảng 0,6, *cis*-phytomenadion khoảng 0,65.
Kiểm tra tính phù hợp hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic *trans*-epoxyphytomenadion và *cis*-phytomenadion ít nhất là 1,5; độ phân giải giữa pic *cis*-phytomenadion và pic *trans*-phytomenadion ít nhất là 4,0.
Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của *trans*-phytomenadion trong dung dịch đối chiếu (3).
Giới hạn:
Những tạp chất rửa giải trước *trans*-epoxyphytomenadion: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %
Tổng tạp chất rửa giải trước *trans*-epoxyphytomenadion: Không được quá 0,2 %.
Những tạp chất rửa giải giữa *cis*-phytomenadion và *trans*-phytomenadion: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,4 %.
Tổng tạp chất rửa giải giữa *cis*-phytomenadion và *trans*-phytomenadion: Không được quá 0,5 %.
Những tạp chất rửa giải sau *trans*-phytomenadion: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,25 %.
Tổng tạp chất rửa giải sau *trans*-phytomenadion: Không được quá 0,5 %.
Tổng tạp chất: Không được quá 1,2 %.
Bỏ qua những tạp chất có hàm lượng dưới 0,05 %.
Ghi chú:
Tạp chất A: 2-methylnaphthalen-1,4-dion (menadion).

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) như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

https://trungtamthuoc.com/

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (4), Kiểm tra tính phù hợp hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4), độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic *trans*-phytomenadion thu được từ 6 lần tiêm không được lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng *trans*-phytomenadion, *cis*-phytomenadion và *trans*-epoxyphytomenadion dựa vào diện tích các pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng của phytomenadion chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

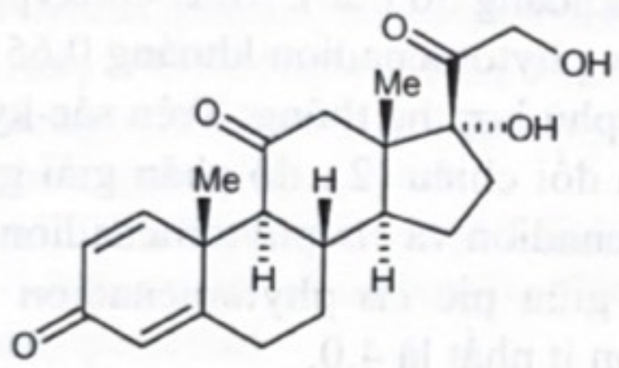
Loại thuốc

Tương tự vitamin K.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén.

PREDNISON



$C_{21}H_{26}O_5$ P.t.l: 358,4

Prednison là 17,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,11,20-trion; phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{21}H_{26}O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh, đa hình, màu 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, C.

Nhóm II: B, 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 mới.

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

Bản mỏng: Silica gel F_{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 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 vị trí, màu sắc dưới ánh sáng thường và 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 (1). Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách rõ ràng.

C. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương ứng về thời gian lưu và kích thước với pic chính thu được trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4).

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 xanh lam dưới ánh sáng tử ngoại không bị mất đi.

Góc quay cực riêng

Từ +183° đến +191°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,125 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 trong điều kiện tránh ánh sáng. Các dung dịch chuẩn bị ngay trước khi sử dụng.

Pha động A: Dung dịch *kali dihydrophosphat (TT)* 0,068 %, điều chỉnh đến pH 2,0 bằng *acid phosphoric (TT).*

Pha động B: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT).

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

Dung dịch thử (1): Hòa tan 20,0 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 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

https://trungtamthuoc.com/

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg tạp chất B 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 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 4 mg prednison chuẩn dùng để định tính pic (có chứa tạp chất A, D và E) trong 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.

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 20,0 mg prednison chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,0 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped ethylen-bridged polar-embedded octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (2,5 µm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 244 nm.

Tốc độ dòng: 0,6 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	83	17
2 - 25	83 → 80	17 → 20
25 - 28	80 → 65	20 → 35
28 - 33	65	35
33 - 43	65 → 20	35 → 80

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1), (2), (3).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo prednison chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A, D, và E, sử dụng sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với prednison (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất B khoảng 1,06; tạp chất A khoảng 1,12; tạp chất D khoảng 1,6; tạp chất E 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 2,5; 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 đến đáy hõm giữa pic tạp chất B và pic prednison.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của prednison trong dung dịch đối chiếu (3).

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 0,5 %.

Tạp chất E: Không được quá 0,2 %.

Tạp chất D: Không được quá 0,15 %.

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

Tổng tạp chất: Không được quá 1,0 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 17,21-dihydroxypregn-4-en-3,11,20-trion (cortison).

Tạp chất B: 11β,17,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion (prednisolon).

Tạp chất C: 17-hydroxy-3,11,20-trioxopregna-1,4-dien-21-al (prednison-21-aldehyd).

Tạp chất D: 17,21-dihydroxypregna-1,4,9(11)-trien-3,20-dion (deltacortinen).

Tạp chất E: 17-hydroxy-3,11,20-trioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat (prednison acetat).

Tạp chất J: Acid 17α-hydroxy-3,11-dioxoandrosta-1,4-dien-17β-carboxylic.

Tạp chất K: Androsta-1,4-dien-3,11,17-trion.

Tạp chất L: 11β,17-dihydroxy-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat (prednisolon acetat).

Tạp chất F, G: Chưa biết cấu trúc.

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.

Các dung dịch được chuẩn bị ngay trước khi sử dụng. Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (4).

Tính hàm lượng của $C_{21}H_{26}O_5$ dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng $C_{21}H_{26}O_5$ của prednison chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Corticosteroid.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN PROMETHAZIN HYDROCLORID

Là viên nén 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 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

https://trungtamthuoc.com/

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 ứng với khoảng 5 mg promethazin hydroclorid, thêm 5 ml *acid sulfuric (TT)* và để yên 5 min, xuất hiện màu đỏ.

C. Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với 0,2 g promethazin hydroclorid trong 2 ml *nước*, lọc. Bão hòa dịch lọc thu được bằng *kali carbonat (TT)*. Chiết 2 lần, mỗi lần với 10 ml *ether (TT)*. Bay hơi dịch chiết đến khô, hòa tan 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 phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu và pha loãng dịch lọc với *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* để được dung dịch có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 249 nm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng promethazin hydroclorid, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 910 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 249 nm.

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

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

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

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

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch isopromethazin hydroclorid chuẩn nồng độ 0,01% trong hỗn hợp dung môi *methanol - diethylamin* (95 : 5).

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

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

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

Định lượng

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

Tính hàm lượng promethazin hydroclorid, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 910 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 249 nm.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nơi khô mát.

Loại thuốc

Kháng histamin, chống dị ứng.

Hàm lượng thường dùng

15 mg và 25 mg.

VIÊN NÉN QUININ SULFAT

Là viên nén bao chứa quinin sulfat.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng quinin sulfat, $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2.H_2SO_4.2H_2O$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

https://trungtamthuoc.com/

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 của viên đã loại bỏ vỏ bao và nghiền mịn có chứa khoảng 0,1 g quinin sulfat, lắc kỹ với 10 ml hỗn hợp *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 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 (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* 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 sulfạt (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: Hòa tan 6,8 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 3,0 g *hexylamin (TT)* trong 700 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 2,8 bằng *dung dịch acid phosphoric 1 M (TT),* thêm 60 ml *acetonitril (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước.*

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

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

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

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

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

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

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

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

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

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

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

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

https://trungtamthuoc.com/

của dihydroquinidin và pic của quinin ít nhất là 1,0. Tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 5 đối với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4).
Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic chính.
Giới hạn:
Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất bằng phương pháp chuẩn hóa diện tích. Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,2 %).
Dihydroquinin: Không được quá 10 %.
Các tạp chất rửa giải ra trước quinin: Với mỗi tạp chất, không được quá 5 %.
Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 2,5 %.

Định lượng
Phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6).
Lấy 20 viên, loại bỏ vỏ bao nếu cần, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,4 g quinin sulfat, thêm 40 ml *anhydrid acetic (TT)*, đun nóng để hòa tan hoàn toàn hoạt chất. Làm nguội rồi chuẩn độ bằng *dung dịch acid 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 đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc chống sốt rét.

Hàm lượng thường dùng
250 mg, 500 mg.

VIÊN NÉN RAMIPRIL

Là viên nén chứa ramipril.
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:
Hàm lượng ramipril, $C_{23}H_{32}N_2O_5$, 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, 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 $C_{23}H_{32}N_2O_5$ của 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.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Trộn đều 350 thể tích *acetonitril (TT)* và 680 thể tích dung dịch chứa 1,4 % *natri perclorat (TT)* và 0,58 % *acid phosphoric (TT)* đã được điều chỉnh đến pH 3,9 bằng *triethylamin (TT).* Điều chỉnh pH của hỗn hợp đến 2,6 bằng *acid phosphoric (TT).*
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 25 mg ramipril vào bình định mức 50 ml, thêm 35 ml pha động và lắc siêu âm 10 min, thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa 0,05 % ramipril chuẩn và 0,0005 % từng tạp chất chuẩn của ramipril gồm tạp chất A, tạp chất D và tạp chất K trong pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha 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: 15 µl.
Cách tiến hành:
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3): thời gian lưu tương đối so với ramipril của các pic tạp chất E (ramiprilat), tạp chất K (diketopiperazin acid), tạp chất A (methyl ester) và tạp chất D (diketopiperazin) của ramipril lần lượt là 0,3; 0,5; 0,7 và 2,6.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ

https://trungtamthuoc.com/

của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic tạp chất K và pic tạp chất A của ramipril ít nhất là 1,0.
Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian rửa giải bằng 3 lần thời gian lưu của pic ramipril.
Yêu cầu:
Đối với viên có hàm lượng ramipril lớn hơn 1,25 mg
Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Tổng diện tích các pic tương ứng với tạp chất D và tạp chất E của ramipril không được lớn hơn 1,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (6,0 %); diện tích của bất kỳ pic tạp nào khác không được lớn hơn một nửa diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Tổng diện tích của tất cả các pic tạp không được lớn hơn 1,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (6,0 %).
Đối với viên có hàm lượng ramipril nhỏ hơn hoặc bằng 1,25 mg
Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Tổng diện tích các pic tương ứng với tạp chất D và tạp chất E của ramipril không được lớn hơn 1,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (8,0 %); diện tích của bất kỳ pic tạp nào khác không được lớn hơn một nửa diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Tổng diện tích của tất cả các pic tạp không được lớn hơn 1,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (8,0 %).

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 nếu cần 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).
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 đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

1,25 mg; 2,5 mg; 5 mg.

VIÊN NÉN RANITIDIN

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 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 (1 : 5 : 15 : 25).
Dung dịch thử (1): Lắc một lượng bột viên tương ứng với

https://trungtamthuoc.com/

0,40 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 ranitidin hydroclorid chuẩn trong *methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ 2,2 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng *methanol (TT)*, dung dịch có nồng độ ranitidin hydroclorid 110 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 3,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng *methanol (TT)*, dung dịch có nồng độ ranitidin hydroclorid 66 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng *methanol (TT)*, dung dịch có nồng độ ranitidin hydroclorid 22 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 200,0 ml bằng *methanol (TT)*, dung dịch có nồng độ ranitidin hydroclorid 11 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (6): Hòa tan tạp chất B chuẩn của ranitidin trong dung dịch thử (1) để thu được dung dịch có nồng độ 1,0 mg/ml.

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 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. Kiểm tra bản mỏng, và so sánh độ đậm của bất kỳ vết phụ nào quan sát được trên sắc ký đồ của dung dịch thử với các vết chính trên sắc ký đồ của các dung dịch đối chiếu. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6) vết chính của ranitidin và vết của tạp chất B tách ra rõ ràng và dung dịch đối chiếu (5) cho vết có thể quan sát được.

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 phụ đậm màu hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %) và tổng độ đậm của các vết phụ trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 2,0 %.

Ghi chú:

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.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.

Tốc độ: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng ranitidin hydroclorid chuẩn trong *nước* để thu được dung dịch có nồng độ ranitidin 0,0010 %.

Dung dịch thử: sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan lọc, pha loãng dịch lọc đến nồng độ thích hợp với *nước*.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch ở bước sóng 314 nm với mẫu trắng là *nước*. Tính hàm lượng ranitidin, $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ trong ranitidin hydroclorid chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng ranitidin, $C_{13}H_{22}N_4O_3S$, 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: 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 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 % tạp chất C 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 lớn hơn 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 tạp chất C.

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

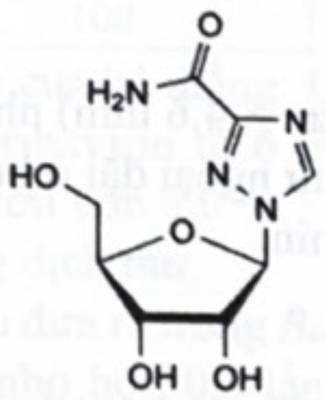
Loại thuốc

Đối kháng thụ thể histamin H_2.

https://trungtamthuoc.com/

Hàm lượng thường dùng
150 mg, 300 mg.

RIBAVIRIN



$C_8H_{12}N_4O_5$ P.t.l: 244,2

Ribavirin là 1-β-D-ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_8H_{12}N_4O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng, đa hình. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, khó tan hay rất 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 ribavirin 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 *methylen clorid (TT)*, bốc hơi tới cắn rồi tiến hành ghi lại phổ của cắn thu được.

pH
Từ 4,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).
Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Góc quay cực riêng
Từ -33° đến -37°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Tiến hành đo trong vòng 10 min sau khi pha.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Hòa tan 1,0 g *natri sulfat khan (TT)* trong 950 ml *nước dùng cho sắc ký (TT)*, thêm 2,0 ml dung dịch *acid phosphoric (TT)* 5 % (tt/tt), điều chỉnh đến pH 2,8 bằng dung dịch *acid phosphoric (TT)* 5 % (tt/tt) và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước dùng cho sắc ký (TT)*.
Pha động B: *Acetonitril (TT_1) - pha động A* (5 : 95).
Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong *nước dùng cho sắc ký (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Để tạo tạp chất A, trộn 5,0 ml dung dịch thử và 5,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, để yên 90 min. Trung hòa bằng 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và trộn đều.
Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *nước dùng cho sắc ký (TT)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *nước dùng cho sắc ký (TT)*.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50,0 mg ribavirin chuẩn trong *nước dùng cho sắc ký (TT)* và pha loãng thành 100,0 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 hình cầu dùng cho sắc ký* (3 µm) phù hợp cho các pha động có tỷ lệ nước cao.
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: 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 - 15	100	0
15 - 25	100 → 0	0 → 100
25 - 35	0	100

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (2).
Thời gian lưu tương đối so với ribavirin (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất A 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 A và pic của ribavirin ít nhất là 4,0.
Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 2,3.
Giới hạn:
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A 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 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 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: Acid 1-β-D-ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxylic.
Tạp chất B: 1-α-D-ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamid (anomer).

https://trungtamthuoc.com/

Tạp chất C: Acid 1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxylic.
Tạp chất D: 1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamid.
Tạp chất F: 1-(5-*O*-acetyl-β-D-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamid (5'-*O*- acetylribavirin).
Tạp chất G: 1-β-D-ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-carboxamid (*N*-isomer).

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 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
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 phần trăm của $C_8H_{12}N_4O_5$ 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 $C_8H_{12}N_4O_5$ trong ribavirin chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc kháng virus.

Chế phẩm
Viên nén, nang.

VIÊN NÉN RIBAVIRIN

Là viên nén chứa ribavirin.
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 ribavirin, $C_8H_{12}N_4O_5$, 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 ribavirin 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:
Xác định lượng ribavirin hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Dung dịch đệm và pha động như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định lấy một phần dịch hòa tan, lọc và pha loãng với *nước* nếu cần để được dung dịch có nồng độ ribavirin tương đương với nồng độ trong dung dịch chuẩn.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,22 mg/ml ribavirin chuẩn trong *nước*.
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 225 nm.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic ribavirin không nhỏ hơn 2000; hệ số đối xứng của pic ribavirin không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ribavirin từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.
Tính lượng ribavirin đã hòa tan từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_{12}N_4O_5$ của ribavirin chuẩn
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng ribavirin, $C_8H_{12}N_4O_5$, 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: Hòa tan 3,4 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 5,0 ± 0,05 bằng *dung dịch kali hydroxyd 5 % (TT)*, lọc.
Pha động B: *Acetonitril (TT)*.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg ribavirin vào bình định mức 200 ml. Thêm 150 ml pha động A. Siêu âm trong 15 min (trong quá trình siêu âm thỉnh thoảng lắc bình). Để nguội về nhiệt độ phòng và thêm pha động A đến vạch, trộn đều, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 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 (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.
Thời gian chạy sắc ký: 70 min (thời gian rửa giải khoảng 55 min, thời gian còn lại để cân bằng cột).
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	100	0
30	90	10

https://trungtamthuoc.com/

40	75	25
50	50	50
55	50	50
56	100	0
70	100	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ribavirin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu không lớn hơn 5,0 %.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử.

Giới hạn: Như yêu cầu đưa ra trong *Bảng 1*, bỏ qua các pic tạp chất có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Bảng 1 - Các tạp chất của ribavirin

Tạp chất	Thời gian lưu tương đối	Giới hạn (%)
Acid triazol [b]	0,35	—[a]
Acid ribavirin [c]	0,40	—[a]
Triazol amid [d]	0,64	—[a]
Ribavirin	1,0	—[a]
Ribavirin 5-isomer [e]	1,37	—[a]
Ribavirin methyl ester [f]	2,09	—[a]
Ribavirin 5'-acetyl [g]	2,43	—[a]
Ribavirin 5'-benzoyl [h]	4,83	—[a]
Tạp đơn khác	—	0,10
Tổng tạp chất	—	0,30

Ghi chú:

[a] các tạp này là tạp trong quá trình sản xuất nguyên liệu và được kiểm soát trong nguyên liệu, không áp dụng tính tổng tạp trong chế phẩm.

[b] Acid 1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxylic.

[c] Acid 1-β-D-ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxylic.

[d] 1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamid.

[e] 1-β-D-ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamid.

[f] Methyl 1-β-D-ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxylat.

[g] 1-(5-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamid.

[h] 1-(5-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamid.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 4,0 g *natri dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 5,0 ± 0,05 bằng *dung dịch natri hydroxyd 5 % (TT)*, lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (1 : 49).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (3 : 7).

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 120 mg ribavirin vào bình định mức 200 ml. Thêm 150 ml dung môi pha mẫu. Siêu âm trong 15 min (trong quá trình siêu âm thỉnh thoảng lắc bình). Để nguội về nhiệt độ phòng và thêm dung môi pha mẫu đến vạch, trộn đều. Ly tâm và gạn lấy dịch trong. Pha loãng 5,0 ml dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 30 mg ribavirin chuẩn hòa tan trong vừa đủ 50,0 ml dung môi pha mẫu. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được 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).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 207 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Thời gian chạy sắc ký: 10 min.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic ribavirin không nhỏ hơn 2000; hệ số đối xứng của pic ribavirin không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ribavirin từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của ribavirin, $C_8H_{12}N_4O_5$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_{12}N_4O_5$ của ribavirin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

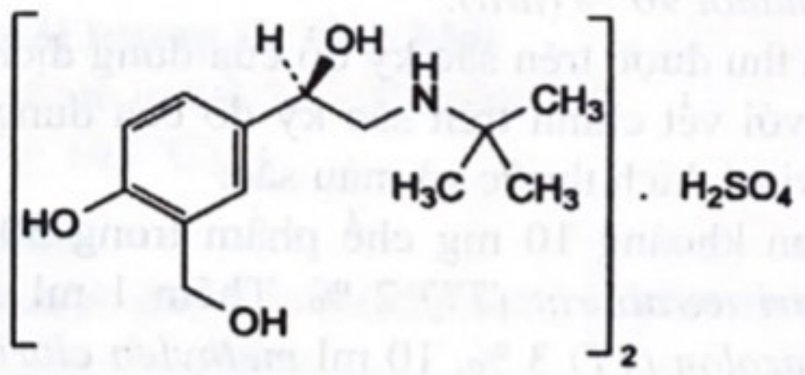
Loại thuốc

Kháng virus.

Hàm lượng thường dùng

200 mg, 400 mg.

SALBUTAMOL SULFAT



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 % $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình, màu trắng hay gần như trắng.

Dễ tan trong nước, thực tế không tan hoặc rất khó tan trong ethanol 96 % và trong methylen clorid.

https://trungtamthuoc.com/

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, E.

Nhóm II: A, 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 salbutamol sulfat chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chuẩn trong *ethanol (TT)*, bốc hơi đến khô và ghi lại phổ mới của các cắn.

B. Hòa tan 80,0 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 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.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

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 2/3 bản mỏng, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, phun dung dịch *methylbenzothiazolon hydrazon hydroclorid (TT)* 0,1 % trong *methanol 90 % (tt/tt)*, tiếp theo là dung dịch *kali fericyanid (TT)* 2 % trong hỗn hợp *amoniac 18 M (TT) - nước* (1 : 3), phun tiếp dung dịch *methylbenzothiazolon hydrazon hydroclorid (TT)* 0,1 % trong *methanol 90 % (tt/tt)*.

Vết chính thu được 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, kích thước và màu sắc.

D. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 50 ml dung dịch *dinatri tetraborat (TT)* 2 %. Thêm 1 ml dung dịch *aminopyrazolon (TT)* 3 %, 10 ml *methylen clorid (TT)* và 10 ml dung dịch *kali fericyanid (TT)* 2 %. Lắc mạnh và để cho tách lớp, màu đỏ cam xuất hiện trong lớp methylen clorid.

E. Chế phẩm 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 N (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 N (CĐ)*.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 3,45 g *natri dihydrophosphat monohydrat (TT)* trong 900 ml dung dịch *triethylamin (TT)* 0,05 % (tt/tt), điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *dung dịch acid phosphoric loãng (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng dung dịch *triethylamin (TT)* 0,05 % (tt/tt).

Pha động B: Methanol - acetonitril (35 : 65).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với pha động A.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 3,0 mg tạp chất D chuẩn và 3,0 mg tạp chất F chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với pha động A. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan tạp chất J chuẩn trong dung dịch thử bằng siêu âm để được dung dịch có nồng độ 0,45 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 1 mg tạp chất D chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với pha động A.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 4 mg salbutamol sulphat chuẩn dùng kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất C, F, N và O) trong pha động A, thêm 0,4 ml dung dịch đối chiếu (4) và pha loãng thành 10,0 ml với pha động A.

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* (3 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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:

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 - 30	95 → 10	5 → 90

https://trungtamthuoc.com/

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), (2), (3) và (5).

Thời gian lưu tương đối so với salbutamol (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất J khoảng 0,9; tạp chất C khoảng 1,6; tạp chất N khoảng 1,67; tạp chất D khoảng 1,68; tạp chất F khoảng 1,77; tạp chất O khoảng 1,82.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo salbutamol chuẩn dùng kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) để xác định pic của các tạp chất C, D, F, N và O. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất J.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,2; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic của tạp chất N so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến điểm thấp nhất của đường cong tách pic của tạp chất N khỏi pic của tạp chất D trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5); và tỷ số này cũng ít nhất là 2,0 khi H_p là chiều cao đỉnh pic của tạp chất J so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến điểm thấp nhất của đường cong tách pic của tạp chất J khỏi pic của salbutamol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Giới hạn:

Tạp chất D, F: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic tương ứng với các tạp D, tạp F trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

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

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

Tổng các tạp chất: Không được lớn hơn 0,9 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: [5-[(1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-methoxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methanol.

Tạp chất B: (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-(4-hydroxyphenyl)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-hydroxyethyl]-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[methylen(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 I: (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-(hydroxymethyl)-4-benzyloxyphenyl] ethanol.

Tạp chất J: 2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxy-methyl)phenyl]ethanon (salbutamon).

Tạp chất K: 2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[3-cloro-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)phenyl]ethanon.

Tạp chất L: (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[3-cloro-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)phenyl]ethanol.

Tạp chất M: (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(methoxymethyl)phenyl]ethanol.

Tạp chất N: 2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[3-[[5-[2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl] methyl]-4-hydroxy-5 (hydroxymethyl)phenyl]ethanol.

Tạp chất O: Chưa biết cấu trúc.

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 (TT)* và 1,7 % *kali carbonat (TT)*. 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 (TT)* 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 được 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 vừa đủ 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 (TT)* và 1,7 % *kali carbonat (TT)* 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; 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.

https://trungtamthuoc.com/

Loại thuốc

Kích thích thụ thể $beta_2$ giao cảm; giãn phế quản.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm, khí dung.

VIÊN NÉN SẮT FUMARAT VÀ ACID FOLIC

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 từng giọt *dung dịch kali permanganat 5 % (TT)*. Mất màu permanganat và xuất hiện dung dịch màu nâu.

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 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: 60 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian qui định, lấy khoảng 150 ml môi trường hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu.

Định lượng acid folic hòa tan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg acid folic chuẩn và chuyển vào bình định mức 500 ml. Thêm khoảng 150 ml *methanol (TT)*, siêu âm 15 min. Thêm khoảng 250 ml môi trường hòa tan và lắc siêu âm thêm 15 min, thêm vừa đủ đến vạch với môi trường hòa tan. Lắc đều, pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được với môi trường hòa tan thành 100,0 ml.

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thử với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ acid folic khoảng 0,00004 %.

Pha động A: *Acid formic - methanol - nước* (1 : 100 : 900).

Pha động B: *Acid formic - nước - methanol* (1 : 100 : 900).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Cột Zorbax SB-C18 là phù hợp). Duy trì ở nhiệt độ 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 235 nm.

Tốc độ dòng: 0,7 ml/min.

Thể tích tiêm: 300 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 - 4	100	0	Đẳng dòng
4 - 9,5	100 → 10	0 → 90	Gradient tuyến tính
9,5 - 9,6	10 → 100	90 → 0	Gradient tuyến tính
9,6 - 20	100	0	Cân bằng cột

Tiêm lặp lại 6 lần dung dịch chuẩn, ghi lại sắc ký đồ. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Từ diện tích pic thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{19}H_{19}N_7O_6$ của acid folic chuẩn, tính lượng acid folic, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, hòa tan.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng acid folic, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng sắt fumarat hòa tan

Hút chính xác 100 ml môi trường sau khi hòa tan đã lọc, chuẩn độ bằng *dung dịch amoni ceri sulfat 0,01 M (CĐ)*, dùng *dung dịch ferroin sulfat (TT)* làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch amoni ceri sulfat 0,01 M (CĐ)* tương ứng với 1,699 mg $C_4H_2FeO_4$.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng sắt fumarat,

https://trungtamthuoc.com/

$C_4H_2FeO_4$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Độ đồng đều hàm lượng acid folic (Phụ lục 11.2).

Chế phẩm có hàm lượng acid folic ít hơn 2 mg phải đáp ứng yêu cầu "Độ đồng đều hàm lượng".

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 (TT)* 0,938 % và *kali dihydrophosphat (TT)* 0,075 %, điều chỉnh pH đến 7,2 bằng *dung dịch kali hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng bằng *nước* thành 1000 ml.

Dung môi pha mẫu: Hỗn hợp gồm 800 thể tích dung dịch *dikali hydrophosphat (TT)* 0,57 % và 135 thể tích *methanol (TT)*.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch acid folic chuẩn 0,0007 % trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch thử: Cho một viên thuốc vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm 5 min, lắc cơ học thêm 15 min nữa, thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều, lọc. Pha loãng dịch lọc nếu cần với dung môi pha mẫu 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 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 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 pha mẫu, 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 pha mẫu, lắc siêu âm 5 min, lắc cơ học thêm 15 min nữa, thêm dung môi pha mẫu 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 đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

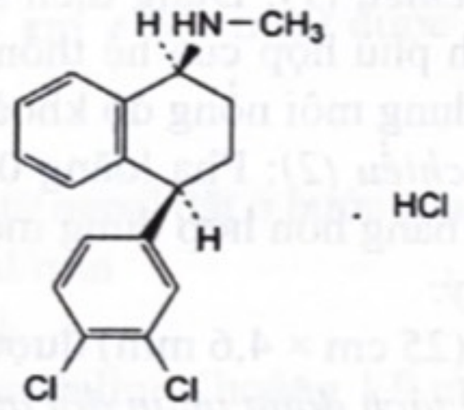
Loại thuốc

Phòng và điều trị thiếu máu.

Hàm lượng thường dùng

200 mg sắt fumarat, 1 mg acid folic.

SERTRALIN HYDROCLORID



$C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ P.t.l: 342,7

Sertralin hydroclorid là (1*S*,4*S*)-4-(3,4-diclorophenyl)-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amin hydroclorid, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng, đa hình. Khó tan trong nước, hơi tan hay khó tan trong ethanol khan, khó tan trong aceton và 2-propanol.

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

https://trungtamthuoc.com/

phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của sertralin hydroclorid chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và chuẩn khác nhau, thì tiến hành ghi lại phổ, dùng dung dịch chế phẩm và chuẩn 10 g/L trong *methylen clorid (TT)*.

B. Góc quay cực riêng

Từ +38,8° đến +43,0°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hỗn hợp dung môi: Pha loãng 1 thể tích *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* thành 20 thể tích bằng *methanol (TT)*.

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Tiến hành đo ở 25 °C.

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

D. Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 5 ml *ethanol (TT)* và thêm 5 ml *nước*. Dung dịch thu được cho phải ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Tạp chất đồng phân đối quang

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

Pha động: Trộn đều 30 thể tích *hexan (TT)* và 70 thể tích hỗn hợp gồm: *Diethylamin - 2-propanol - hexan* (1 : 25 : 975).

Hỗn hợp dung môi: *Diethylamin - hexan - 2-propanol* (1 : 40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 60,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch sertralin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất G) trong hỗn hợp dung môi nồng độ khoảng 6,2 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 0,5 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 pha tĩnh *silica gel AD dùng để tách đồng phân đối quang* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.

Tốc độ dòng: 0,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Thời gian chạy sắc ký: 30 min.

Thứ tự rửa giải: Sertralin, tạp chất G.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của sertralin và pic của tạp chất G ít nhất là 1,5; trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic sertralin.

Giới hạn:

Tạp chất G: Diện tích pic tạp chất G không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,5 %).

Ghi chú:

Tạp chất G: (1*R*,4*R*)-4-(3,4-diclorophenyl)-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amin (sertralin enantiomer).

Tạp chất E

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 1,0 g *natri laurylsulfat (TT)* trong 800 ml *nước* và thêm 200 ml *acetonitril (TT$_1$)*; thêm 1,0 ml *acid phosphoric (TT)* và trộn đều.

Pha động B: Hòa tan 1,0 g *natri laurylsulfat (TT)* trong 100 ml *nước* và thêm 900 ml *acetonitril (TT$_1$)*; thêm 1,0 ml *acid phosphoric (TT)* và trộn đều.

Hỗn hợp dung môi: *Pha động A - pha động B* (50 : 50).

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): Hòa tan 5,0 mg tạp chất E chuẩn của sertralin (acid mandelic) 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 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg *acid benzoic (TT)* và 20 mg *acid mandelic (TT)* (tạp chất E) 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 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* (3 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 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 - 8	60	40
8 - 9	60 → 10	40 → 90
9 - 16	10	90
16 - 20	60	40

Thời gian lưu tương đối so với sertralin (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất E khoảng 0,2; acid benzoic 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 E và acid benzoic ít nhất là 5,0.

Giới hạn:

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 %).

Ghi chú:

Tạp chất E: Acid (2*R*)-hydroxyphenylacetic [acid (*R*)-mandelic].

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2). Dùng phương pháp chuẩn hóa diện tích để tính toán.

https://trungtamthuoc.com/

Dung dịch thử: Cho 0,250 g chế phẩm vào ống ly tâm dung tích 15 ml có nắp, thêm 2,0 ml *methanol (TT)* và 0,20 ml *dung dịch kali carbonat 25 % (TT)* và lắc xoáy 30 s. Thêm 8,0 ml *methylen clorid (TT)*, nắp chặt và lắc xoáy 60 s. Thêm 1 g *natri sulfat khan (TT)*, trộn đều và ly tâm trong 5 min.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,4 mg sertralin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A, B, C và F) trong 0,2 ml *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)*.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy (30 m × 0,53 mm) được phủ pha tĩnh *polymethylphenylsiloxan* (độ dày phim 1,0 µm).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí.*

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 10.

Tốc độ dòng: 9 ml/min.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 1 1 - 31 31 - 39	200 200 → 260 260
Buồng tiêm		250
Detector		280

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo sertralin 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, C và F.

Thời gian lưu tương đối so với sertralin (thời gian lưu khoảng 24 min): Tạp chất B khoảng 0,5; tạp chất C và D khoảng 0,7; tạp chất A khoảng 1,05; tạp chất F khoảng 1,1.

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 15; 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 sertralin.

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

Giới hạn:

Tổng tạp chất C và D: Không được quá 0,8 %.

Tạp chất A, B, F: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

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

Tổng tạp chất: Không được quá 1,5 %.

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

Ghi chú:

Tạp chất A: (1*RS*,4*SR*)-4-(3,4-diclorophenyl)-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amin.

Tạp chất B: (1*RS*,4*RS*)-*N*-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amin.

Tạp chất C: (1*RS*,4*RS*)-4-(4-clorophenyl)-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amin.

Tạp chất D: (1*RS*,4*RS*)-4-(3-clorophenyl)-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amin.

Tạp chất F: (4*R*)-4-(3,4-diclorophenyl)-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-on.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 2,00 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 - acetonitril* (15 : 40 : 45).

Dung dịch đệm: Thêm từ từ 34,8 ml *triethylamin (TT)* vào 28,6 ml *acid acetic băng (TT)*, vừa thêm vừa khuấy và làm nguội, và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*. Pha loãng 10 ml dung dịch thu được thành 1000 ml bằng *nước*.

Dung dịch thử: Hòa tan 55,0 mg chế phẩm 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.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan 55,0 mg sertralin hydroclorid 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 (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (4 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Thời gian lưu của sertralin: Khoảng 1,9 min.

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{17}H_{17}Cl_2N.HCl$ trong sertralin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống trầm cảm (loại ức chế chọn lọc tái hấp thu serotonin).

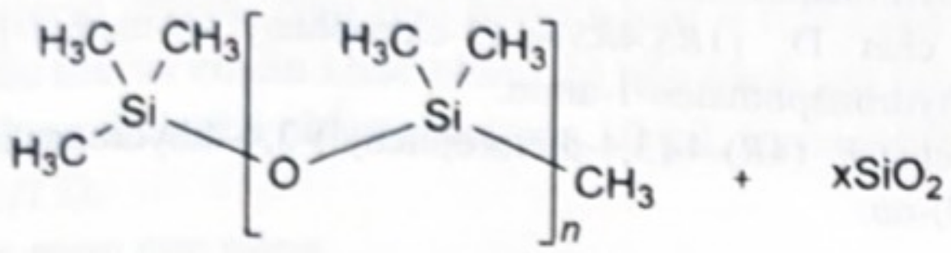
Chế phẩm

Viên nén, nang.

Sưu tầm và chia sẻ bởi
Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

https://trungtamthuoc.com/

SIMETICON



$20 < n < 400$

Simeticon là hỗn hợp α-trimethylsilyl-ω-methylpoly[oxy (dimethylsilanediyl)] và silic dioxyd hay nói một cách đầy đủ hơn, simeticon là hỗn hợp các siloxan polymer mạch thẳng được methyl hóa hoàn toàn có chứa các đơn vị $[-(CH_3)_2SiO-]_n$, với các đầu mạch được cố định bởi nhóm trimethylsiloxy $[-(CH_3)_3SiO-]$ và silic dioxyd, phải chứa từ 90,5 % đến 99,0 % polydimethylsiloxan ($[-(CH_3)_2SiO-]_n$), và từ 4,0 % đến 7,0 % silic dioxyd.

Tính chất

Chất lỏng sánh, màu xám, trong mờ. Pha lỏng tan trong cloroform, ether và benzen, nhưng silic dioxyd không tan trong các dung môi này. Thực tế không tan trong nước và 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 simeticon chuẩn.

Khả năng phá bọt

Dung dịch tạo bọt: 1 g octoxynol 9 trong 100 ml *nước*.

Dung dịch thử: Chuyển 200 mg simeticon vào chai dung tích 60 ml, thêm 50 ml *tert-butanol (TT)*, nắp chặt và lắc mạnh, làm ấm nhẹ nếu cần để hòa tan.

Cách tiến hành:

Phép thử phải dùng bình thủy tinh sạch, dung tích 250 ml. Thêm từng giọt 500 µl mẫu thử vào bình dung tích 250 ml, có nắp đường kính 50 mm, chứa sẵn 100 ml dung dịch tạo bọt, đậy chặt nắp bình và kẹp thẳng đứng vào máy lắc ngang, lắc trong 10 s, với góc lắc 10°, tần số 300 ± 30 dao động/min và bán kính dao động khoảng 13,3 cm ± 0,4 cm (khoảng cách từ tâm trục đến tâm bình). Ghi lại thời gian cần để bọt tan.

Thời gian bọt tan, tính bằng giây, được tính từ khi kết thúc quá trình lắc đến thời điểm xuất hiện vị trí đầu tiên trên bề mặt chất lỏng không có bọt nữa.

Yêu cầu: Thời gian phá bọt không được quá 15 s.

Mất khối lượng do sấy

Cân 15,00 g chế phẩm vào một cốc có đường kính 5,5 cm ± 0,5 cm, cao 2,5 cm ± 1 cm đã sấy, để nguội và cân bì. Sấy ở 200 °C trong 4 h, trong tủ sấy có tuần hoàn không khí. Để nguội đến nhiệt độ phòng trong bình hút ẩm trước khi cân. Khối lượng mất đi không quá 18,0 %.

Định lượng

Polydimethylsiloxan

Dung dịch chuẩn gốc: Dung dịch chứa 2 mg/ml polydimethylsiloxan chuẩn trong *toluen (TT)*.

Dung dịch chuẩn: Thêm 25,0 ml dung dịch chuẩn gốc vào bình dung tích 120 ml miệng tròn, hẹp và có nắp xoáy, thêm 50 ml *dung dịch acid hydrocloric* (2 thể tích *acid hydrocloric (TT)* pha loãng thành 5 thể tích bằng *nước*), đóng lọ cẩn thận với nắp có lớp lót trơ và lắc đúng 5 min trong máy lắc cơ học với tốc độ phù hợp (200 dao động/min và biên độ 38 mm ± 2 mm). Chuyển hỗn hợp vào bình gạn 125 ml, lấy 5 ml lớp toluen phía trên vào ống dung tích 15 ml có nắp xoáy đã có sẵn 0,5 g *natri sulfat khan (TT)*. Đóng ống bằng nắp có lớp lót trơ, lắc mạnh và ly tâm đến khi hình thành lớp trong ở phía trên.

Dung dịch thử gốc: Thêm 50 mg chế phẩm vào bình dung tích 120 ml miệng tròn, hẹp và có nắp xoáy, thêm 25,0 ml *toluen (TT)*, lắc tròn đến khi phân tán hoàn toàn.

Dung dịch thử: Dùng toàn bộ dung dịch thử gốc, tiến hành xử lý tiếp như dung dịch chuẩn từ đoạn "Thêm 50 ml dung dịch acid hydrocloric …"

Dung dịch mẫu trắng: Thêm 25 ml *toluen (TT)* vào bình dung tích 120 ml miệng tròn, hẹp và có nắp xoáy, tiến hành xử lý như dung dịch chuẩn từ đoạn "Thêm 50 ml dung dịch acid hydrocloric …"

Đo độ hấp thụ hồng ngoại của các dung dịch trong cóng đo 0,5 mm, ở bước sóng hấp thụ cực đại khoảng 7,9 µm.

Tính hàm lượng phần trăm polydimethylsiloxan ($[-(CH_3)_2SiO-]_n$) trong chế phẩm theo công thức sau:

$$(A_T/A_C) \times (C_C/C_T) \times 100$$

Trong đó:

A_T là độ hấp thụ của dung dịch thử.

A_C là độ hấp thụ của dung dịch chuẩn.

C_C là nồng độ của polydimethylsiloxan trong dung dịch chuẩn gốc (mg/ml).

C_T là nồng độ của simeticon trong dung dịch thử gốc (mg/ml).

Silic dioxyd

Dung dịch chuẩn: Chuyển 3,00 g simeticon chuẩn vào lọ có nắp xoáy, thêm 10,0 ml *n-hexan (TT)* và lắc đều.

Dung dịch thử: Chuyển 3,00 g chế phẩm vào lọ có nắp xoáy, thêm 10,0 ml *n-hexan (TT)* và lắc đều.

Dung dịch dimeticon: Chuyển 3,00 g dimeticon có độ nhớt 500 centistockes (cSt) vào lọ có nắp xoáy, thêm 10,0 ml *n-hexan (TT)* và lắc đều.

Dung dịch mẫu trắng: *n-hexan (TT)*.

Ghi phổ hấp thụ hồng ngoại của các dung dịch trong cóng đo 0,1 mm trong khoảng bước sóng từ 7 µm đến 9 µm. Xác định cực tiểu hấp thụ ở bước sóng khoảng 8,2 µm trên phổ hồng ngoại của dung dịch dimeticon. Đo độ hấp thụ hồng ngoại của các dung dịch ở bước sóng hấp thụ cực tiểu.

Tính hàm lượng phần trăm silic dioxyd trong chế phẩm theo công thức sau:

https://trungtamthuoc.com/

$$(A_T - A_D) \times (A_C - A_D) \times C$$

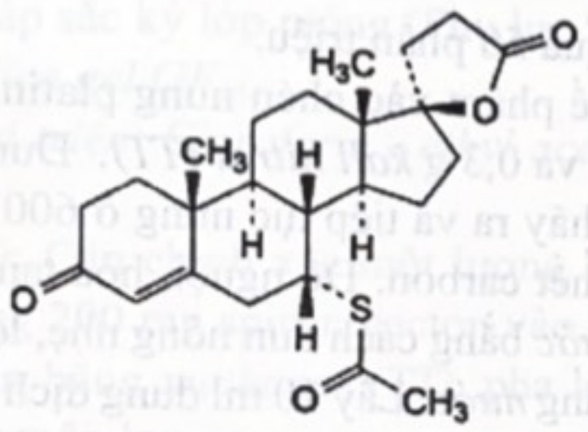
Trong đó:
A_T là độ hấp thụ của dung dịch thử.
A_D là độ hấp thụ của dung dịch dimeticon.
A_C là độ hấp thụ của dung dịch chuẩn.
C là phần trăm silic dioxyd trong simeticon chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Chống đầy hơi.

Chế phẩm
Viên nén, viên nhai, nang, hỗn dịch đơn thành phần hoặc phối hợp.

SPIRONOLACTON



$C_{24}H_{32}O_4S$ P.t.l: 416,6

Spironolacton là (2′*R*)-7α-(acetylsulfanyl)-3′,4′-dihydro-5′*H*-spiro[androst-4-en-17,2′-furan]-3,5′-dion phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_{24}H_{32}O_4S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột màu trắng hay màu trắng hơi vàng, đa hình. 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 spironolacton 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 một thể tích tối thiểu *methanol (TT)*, bốc hơi tới cắn rồi tiến hành ghi lại phổ mới của cắn.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* F_{254}.
Dung môi khai triển: *Nước - cyclohexan - ethyl acetat* (1 : 24 : 75).
Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg spironolacton 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 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 về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
C. Thêm 2 ml dung dịch *acid sulfuric (TT)* 50 % (tt/tt) vào 10 mg chế phẩm và lắc, thu được dung dịch có màu cam với huỳnh quang xanh lục ánh vàng rõ. Đun nóng nhẹ dung dịch, màu chuyển thành đỏ đậm và khí hydro sulfid bay lên làm đen *giấy tẩm chì acetat (TT)*. Thêm 10 ml *nước*, dung dịch chuyển màu vàng lục và vẩn đục hoặc xuất hiện tủa.

Góc quay cực riêng
Từ -41° đến -46°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Hòa tan 0,100 g 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). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.
Pha động: *Acetonitril - tetrahydrofuran - methanol (TT) - nước* (15 : 20 : 425 : 540).
Hỗn hợp dung môi: *Acetonitril - nước* (50 : 50).
Dung dịch thử (1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 2,5 ml *tetrahydrofuran (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 15 mg spironolacton chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, C, D, E và I) trong 1,0 ml hỗn hợp dung môi.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50,0 mg spironolacton chuẩn trong 2,5 ml *tetrahydrofuran (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. 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 canrenon chuẩn (tạp chất F) trong 2,5 ml *tetrahydrofuran (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 3,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 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: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.

https://trungtamthuoc.com/

Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1), (2) và (4).
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của spironolacton.
Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo spironolacton 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 I. 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 spironolacton (thời gian lưu khoảng 26 min): Tạp chất A khoảng 0,95; tạp chất F khoảng 1,2; tạp chất C khoảng 1,5; tạp chất D khoảng 1,6; tạp chất E khoảng 1,7; tạp chất I 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 1,5; 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 phân tách giữa pic tạp chất A và pic spironolacton.
Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất F với hệ số hiệu chỉnh là 2,3.
Giới hạn:
Tạp chất I: Diện tích pic tạp chất I 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 E, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, 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, 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: Diện tích pic tạp chất D 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 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: (2'*R*)-7α-(acetylsulfanyl)-5'*H*-spiro[androst-4-en-17,2'-furan]-3,5'-dion (Δ20-spironolacton).
Tạp chất B: (2'*R*)-7α-(acetylsulfanyl)-4-bromo-3',4'-dihydro-5'*H*-spiro[androst-4-en-17,2'-furan]-3,5'-dion (4-bromospironolacton).
Tạp chất C: (2'*R*)-3',4'-dihydro-5'*H*-spiro[androst-4-en-17,2'-furan]-3,5'-dion (aldon).
Tạp chất D: (2'*R*)-7α-(acetyldisulfanyl)-3',4'-dihydro-5'*H*-spiro[androst-4-en-17,2'-furan]-3,5'-dion (disulfanyl-spironolacton).
Tạp chất E: (2'*R*)-7β-(acetylsulfanyl)-3',4'-dihydro-5'*H*-spiro[androst-4-en-17,2'-furan]-3,5'-dion (7β-spironolacton).
Tạp chất F: (2'*R*)-3',4'-dihydro-5'*H*-spiro[androst-4,6-dien-17,2'-furan]-3,5'-dion (canrenon).
Tạp chất G: (2'*R*)-7α-(acetylsulfanyl)-6β-hydroxy-3',4'-dihydro-5'*H*-spiro[androst-4-en-17,2'-furan]-3,5'-dion (6β-hydroxy-spironolacton).
Tạp chất H: (2'*S*)-spiro[androst-4,6-dien-17,2'-oxiran]-3-on.
Tạp chất I: *S*-[17α-(ethoxymethyl)-17-hydroxy-3-oxoandrost-4-en-7a-yl] ethanethioat.

Hợp chất thiol tự do
Thêm 20 ml *nước* vào 2,0 g chế phẩm, lắc trong 1 min và lọc. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,05 ml *dung dịch iod 0,05 M (TT)* và 0,1 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* và trộn đều. Màu xanh lam xuất hiện.

Crom
Không được quá 50 phần triệu.
Lấy 0,20 g chế phẩm vào chén nung platin, thêm 1 g *kali carbonat (TT)* và 0,3 g *kali nitrat (TT)*. Đun nóng nhẹ đến khi hỗn hợp chảy ra và tiếp tục nung ở 600 °C đến 650 °C đến khi cháy hết carbon. Để nguội, hòa tan hoàn toàn cắn trong 10 ml *nước* bằng cách đun nóng nhẹ, lọc và pha loãng thành 20 ml bằng *nước*. Lấy 10 ml dung dịch thu được, thêm 0,5 g *ure (TT)* và thêm dung dịch *acid sulfuric (TT)* 14 % (tt/tt) đến khi dung dịch có tính acid. Khi hết sủi bọt, thêm 1 ml dung dịch *acid sulfuric (TT)* 14 % (tt/tt), pha loãng thành 20 ml bằng *nước* và thêm 0,5 ml *dung dịch diphenylcarbazid (TT)*.
Dung dịch không được có màu đậm hơn màu dung dịch chuẩn được chuẩn bị như sau: Thêm 1 ml dung dịch *acid sulfuric (TT)* 14 % (tt/tt) vào 0,50 ml dung dịch *kali dicromat (TT)* 28,3 mg/l mới pha, pha loãng thành 20 ml bằng *nước* và thêm 0,5 ml *dung dịch diphenylcarbazid (TT)*.

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
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 $C_{24}H_{32}O_4S$ 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 $C_{24}H_{32}O_4S$ trong spironolacton chuẩn.

https://trungtamthuoc.com/

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc lợi tiểu kháng aldosteron.

Chế phẩm
Viên nén.

VIÊN NÉN SPIRONOLACTON

Là viên nén chứa spironolacton.
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 spironolacton, $C_{24}H_{32}O_4S$, 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: *Cloroform - ethyl acetat - methanol* (20 : 20 : 10).
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 200 mg spironolacton vào bình định mức 50 ml. Hòa tan bằng *methanol (TT)*, pha loãng đến vạch với cùng dung môi, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 4 mg/ml spironolacton chuẩn trong *methanol (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 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 có R_f giống với R_f của 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 spironolacton 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)* có chứa 0,1 % *natri lauryl sulfat (TT)*.
Tốc độ quay: 75 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 và lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc (nếu cần) bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ spironolacton tương đương với dung dịch chuẩn.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan spironolacton chuẩn trong một lượng nhỏ *ethanol 96 % (TT)*, sau đó pha loãng bằng môi trường hòa tan (lượng ethanol không được lớn hơn tổng 1 % thể tích pha) để thu được dung dịch có nồng độ spironolacton khoảng 0,0125 mg/ml.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 242 nm.
Tính hàm lượng spironolacton đã hòa tan trong một viên từ độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{24}H_{32}O_4S$ của spironolacton chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng spironolacton, $C_{24}H_{32}O_4S$, 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: *Methanol - nước* (3 : 2).
Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (1 : 1).
Dung dịch thử gốc: Cân ít nhất 10 viên vào bình định mức có thể tích thích hợp để được dung dịch có nồng độ spironolacton cuối cùng khoảng 1 mg/ml. Thêm dung môi pha mẫu và lắc 30 min, siêu âm 30 min hoặc đến khi viên rã hoàn toàn. Để nguội dung dịch về nhiệt độ phòng, dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, ly tâm lấy dịch trong.
Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thử gốc bằng hỗn hợp dung môi để thu được dung dịch chứa spironolacton 0,5 mg/ml.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,5 mg/ml spironolacton chuẩn trong 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 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 chuẩn, hệ số đối xứng của pic spironolacton không lớn hơn 2,0, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic spironolacton từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 1,5 %.
Tính hàm lượng phẩm trăm spironolacton trong viên dựa vào diện tích pic spironolacton trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{32}O_4S$ của spironolacton chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Lợi tiểu.

Hàm lượng thường dùng
25 mg, 50 mg.

https://trungtamthuoc.com/

BỘT PHA HỖN DỊCH SUCRALFAT

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa sucralfat. 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 sucralfat, $C_{12}H_{30}Al_8O_{51}S_8[Al(OH)_3]_n[H_2O]_{n'}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn; tương đương với 30,6 % đến 37,4 % sucrose octasulfat, $C_{12}H_{14}O_{35}S_8$.

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 sucrose octasulfat trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Lắc một lượng bột thuốc tương ứng với 1 g sucralfat với *dung dịch acid hydrocloric 3 M (TT)* và lọc. Dịch lọc cho phản ứng định tính của nhôm (Phụ lục 8.1).

Khả năng trung hòa acid

Không ít hơn 12 mEq acid/g sucralfat.

Cân chính xác một lượng bột thuốc (trong phần Định lượng) tương ứng với khoảng 250 mg sucralfat vào bình nón dung tích 250 ml có nắp. Thêm 100,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, đã làm nóng trước đến 37 °C. Đóng nắp, để trong bể cách thủy ở 37 °C, khuấy liên tục trong 1 h. Để nguội về nhiệt độ phòng, chuyển 20,0 ml dung dịch ra cốc có mỏ 100 ml. Thêm 30 ml *nước* và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đến pH 3,5. Tiến hành chuẩn độ mẫu trắng là hỗn hợp gồm 30 ml *nước* và 20,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

Tính lượng mEq acid đã tiêu thụ trên 1 g sucralfat theo công thức sau:

$$\frac{5 \times N \times (V_B - V_T) \times M}{W \times L}$$

Trong đó:

N là nồng độ chính xác của *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*.

V_B, V_T là thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đã dùng để chuẩn độ mẫu trắng và dung dịch thử (ml).

W là khối lượng cân mẫu (g).

L là hàm lượng sucralfat ghi trên nhãn (g).

M là khối lượng trung bình của bột thuốc trong một gói (g).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 132 g *amoni sulfat (TT)* trong 900 ml *nước*, pha loãng thành 1000 ml bằng *nước* và trộn đều. Điều chỉnh đến pH 3,5 ± 0,1 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung dịch thử: Cân 20 đơn vị đóng gói, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong một gói và nghiền mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 450 mg sucralfat vào ống ly tâm dung tích 35 ml, lắc ở tốc độ trung bình trên máy lắc xoáy. Trong khi lắc thêm 10,0 ml hỗn hợp *dung dịch acid sulfuric 2 M - dung dịch natri hydroxyd 2,2 M* (1 : 1). Siêu âm 5 min, lắc trong khi siêu âm và giữ nhiệt độ dưới 30 °C. Sau đó chuyển ngay sang máy lắc xoáy ở tốc độ trung bình, trong khi lắc, thêm ngay một thể tích chính xác (V ml) *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* để đưa pH dung dịch về khoảng 2. Sau đó pha loãng bằng (15 - V) ml *nước*. Lắc trong 1 min và ly tâm trong 5 min. Gạn lấy lớp dịch trong và để yên ở nhiệt độ phòng đến khi pH ổn định. Nếu pH nằm ngoài khoảng 2,3 đến 3,5 thì lặp lại quy trình trên sử dụng một thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* khác. Dùng lớp dịch trong làm dung dịch thử.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng kali sucrose octasulfat chuẩn và hòa tan trong pha động để được dung dịch có nồng độ khoảng 10 mg kali sucrose octasulfat khan trong 1 ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh *aminopropylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (1,5 µm đến 10 µm).

Detector khúc xạ vi sai.

Nhiệt độ detector và cột: 30 °C.

Tốc độ dòng: 1 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, số đĩa lý thuyết tính trên pic sucrose octasulfat không nhỏ hơn 400; hệ số đối xứng của pic sucrose octasulfat không lớn hơn 4,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic sucrose octasulfat từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của sucrose octasulfat ($C_{12}H_{14}O_{35}S_8$) trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{12}H_{14}O_{35}S_8$ trong kali sucrose octasulfat chuẩn. Lấy 974,75 và 1287,53 lần lượt là phân tử lượng của sucrose octasulfat và kali sucrose octasulfat khan.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Bao vết loét dạ dày.

Hàm lượng thường dùng

Gói 1 g.

https://trungtamthuoc.com/

VIÊN NÉN NHAI SUCRALFAT

Là viên nén chứa sucralfat.

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 sucralfat, $C_{12}H_{30}Al_8O_{51}S_8[Al(OH)_3]_n[H_2O]_{n'}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn; tương đương với 30,6 % đến 37,4 % sucrose octasulfat, $C_{12}H_{14}O_{35}S_8$.

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 sucrose octasulfat trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng 1 g sucralfat với *dung dịch acid hydrocloric 3 M (TT)* và lọc. Dịch lọc cho phản ứng định tính của nhôm (Phụ lục 8.1).

Khả năng trung hòa acid

Không ít hơn 12 mEq acid/g sucralfat.

Cân chính xác một lượng bột viên (trong phần Định lượng) tương ứng với khoảng 250 mg sucralfat vào bình nón dung tích 250 ml có nắp. Thêm 100,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đã làm nóng trước đến 37 °C. Đóng nắp, để trong bể cách thủy ở 37 °C, khuấy liên tục trong 1 h. Để nguội về nhiệt độ phòng, chuyển 20,0 ml dung dịch ra cốc có mỏ 100 ml. Thêm 30 ml *nước* và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đến pH 3,5. Tiến hành chuẩn độ mẫu trắng là hỗn hợp gồm 30 ml *nước* và 20,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

Tính lượng mEq acid đã tiêu thụ trên 1 g sucralfat theo công thức sau:

$$\frac{5 \times N \times (V_B - V_T) \times M}{W \times L}$$

Trong đó:

N là nồng độ chính xác của *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*.

V_B, V_T là thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đã dùng để chuẩn độ mẫu trắng và dung dịch thử (ml).

W là khối lượng cân mẫu (g).

L là hàm lượng sucralfat ghi trên nhãn (g).

M là khối lượng trung bình của viên (g).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 132 g *amoni sulfat (TT)* trong 900 ml *nước*, pha loãng thành 1000 ml bằng *nước* và trộn đều. Điều chỉnh đến pH 3,5 ± 0,1 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 450 mg sucralfat vào ống ly tâm dung tích 35 ml, lắc ở tốc độ trung bình trên máy lắc xoáy. Trong khi lắc thêm 10,0 ml hỗn hợp *dung dịch acid sulfuric 2 M - dung dịch natri hydroxyd 2,2 M* (1 : 1). Siêu âm 5 min, lắc trong khi siêu âm và giữ nhiệt độ dưới 30 °C. Sau đó chuyển ngay sang máy lắc xoáy ở tốc độ trung bình, trong khi lắc, thêm ngay một thể tích chính xác (V ml) *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* để đưa pH dung dịch về khoảng 2. Sau đó pha loãng bằng (15,0 - V) ml *nước*. Lắc trong 1 min và ly tâm trong 5 min. Gạn lấy lớp dịch trong và để yên ở nhiệt độ phòng đến khi pH ổn định. Nếu pH nằm ngoài khoảng 2,3 đến 3,5 thì lặp lại quy trình trên sử dụng một thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* khác. Dùng lớp dịch trong làm dung dịch thử.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng kali sucrose octasulfat chuẩn và hòa tan trong pha động để được dung dịch có nồng độ khoảng 10 mg kali sucrose octasulfat khan trong 1 ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh *aminopropylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (1,5 µm đến 10 µm).

Detector khúc xạ vi sai.

Nhiệt độ detector và cột: 30 °C.

Tốc độ dòng: 1 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, số đĩa lý thuyết tính trên pic sucrose octasulfat không nhỏ hơn 400; hệ số đối xứng của pic sucrose octasulfat không lớn hơn 4,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic sucrose octasulfat từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của sucrose octasulfat, $C_{12}H_{14}O_{35}S_8$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{12}H_{14}O_{35}S_8$ trong kali sucrose octasulfat chuẩn. Lấy 974,75 và 1287,53 lần lượt là phân tử lượng của sucrose octasulfat và kali sucrose octasulfat khan.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

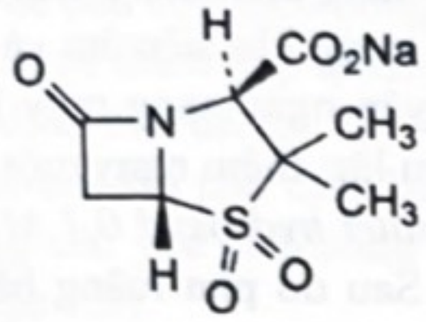
Bao vết loét dạ dày.

Hàm lượng thường dùng

1 g.

https://trungtamthuoc.com/

SULBACTAM NATRI



$C_8H_{10}NNaO_5S$ 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 hồng ngoại đối chiếu của sulbactam natri hoặc phổ hồng ngoại của sulbactam natri chuẩn.

B. Chế phẩm phải cho phản ứng định tính A của 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)* và pha loảng thành 20 ml với cùng dung môi, dung dịch thu được phải có pH từ 4,5 đến 7,2 (Phụ lục 6.2). 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 0,500 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 A: Điều chỉnh pH dung dịch *kali dihydrophosphat (TT)* 5,44 g/l tới pH 4,0 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).*

Pha động B: Pha động A - acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (40 : 60).

Dung dịch A: Điều chỉnh pH dung dịch *kali dihydrophosphat (TT)* 2,72 g/l tới pH 4,0 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).*

Dung dịch B: Pha loãng 2 ml *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT)* thành 100,0 ml bằng dung dịch A.

Dung dịch thử: Phân tán 77,0 mg chế phẩm trong 2 ml *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (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 trong phương pháp sắc ký (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-aminopenicilanic (tạp chất B) 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 ml với dung dịch B.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 8 mg sulbactam chuẩn dùng để định tính pic (có chứa các tạp chất A, C, D, E và F) trong 1 ml *acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT),* lắc siêu âm trong khoảng 5 min và pha loãng thành 10 ml với dung dịch B.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4 mm), được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3,0 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 - 2,0	98	2
2,0 - 9,5	98 → 50	2 → 50
9,5 - 12,0	50	50

Tiến hành sắc ký các dung dịch thử, dung dịch B, dung dịch đối chiếu (2), dung dịch phân giải và dung dịch đối chiếu (4).

Sử dụng sắc đồ đối chiếu cung cấp kèm theo sulbactam 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, C, D, E và F. Sử dụng sắc ký đồ thu được từ dung dịch phân giải để xác định pic của tạp chất B.

https://trungtamthuoc.com/

Thời gian lưu tương đối của các pic tạp so với sulbactam (thời gian lưu khoảng 3 min) như sau: tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,7; tạp chất C khoảng 2,3; tạp chất D khoảng 3,1; tạp chất E khoảng 3,3; tạp chất F khoảng 3,9.
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 không nhỏ hơn 5,0.
Để tính hàm lượng mỗi tạp chất, sử dụng nồng độ của sulbactam trong dung dịch đối chiếu (2) và nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất A là 0,6; tạp chất B là 0,5; tạp chất D là 0,5; tạp chất F là 0,6;
Giới hạn:
Tạp chất A: Không được quá 0,5 %.
Tạp chất B, D, F: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,1 %.
Tạp chất C, E: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.
Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.
Tổng tạp chất: Không được quá 1,0 %.
Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn 0,05 %.
Ghi chú:
Tạp chất A: Acid (2*S*)-2-amino-3-methyl-3-sulfinobutanoic.
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 sulfon).
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 sulfon).
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).

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 qui trình thích hợp để loại bỏ nội độc tố vi khuẩn 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 Tạp chất liên quan.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng sulbactam 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.
Hàm lượng phần trăm sulbactam natri ($C_8H_{10}NNaO_5S$) có trong chế phẩm bằng hàm lượng sulbactam nhân với 1,094.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong đồ đựng tiệt trùng, kín, tránh nhiễm khuẩn.

Loại thuốc
Kháng sinh nhóm beta-lactam.

Chế phẩm
Bột pha tiêm.

VIÊN NÉN TAMOXIFEN

Là viên nén chứa tamoxifen citrat.
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 tamoxifen, $C_{26}H_{29}NO$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Độ đồng đều đơn vị liều, phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thử phải cho các cực đại và cực tiểu hấp thụ tại các bước sóng tương ứng với các bước sóng cực đại và cực tiểu trên phổ thu được từ dung dịch chuẩn.
B. Cho 1 viên nén vào ống nghiệm dung tích 15 ml, thêm 4 ml *pyridin (TT)* và 2 ml *anhydrid acetic (TT)*, lắc sẽ thấy xuất hiện màu vàng ngay lập tức. Đun nóng nhẹ trong cách thủy, xuất hiện màu hồng đến màu đỏ đậm, chứng tỏ sự có mặt của ion citrat.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu giỏ quay.
Môi trường hòa tan: 1000 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,02 M (TT)*.
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 và lọc.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan tamoxifen citrat chuẩn trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tamoxifen tương đương với nồng độ của dung dịch thử.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 275 nm.
Tính hàm lượng tamoxifen đã hòa tan trong một viên từ độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{26}H_{29}NO$ của tamoxifen citrat chuẩn.

https://trungtamthuoc.com/

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng tamoxifen, $C_{26}H_{29}NO$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng cân chính xác tamoxifen citrat chuẩn trong *methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ tamoxifen tương đương với dung dịch thử.

Dung dịch thử: Cho 1 viên nén vào bình định mức 100 ml, dầm nát bằng đũa thủy tinh, thêm 75 ml *methanol (TT)* và lắc 5 min. Thêm *methanol (TT)* đến vạch và lắc đều, lọc qua giấy lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng *methanol (TT)*.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 275 nm. Dùng *methanol (TT)* làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng tamoxifen trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{26}H_{29}NO$ của tamoxifen citrat chuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,08 g *natri 1-octansulfonat (TT)* trong 320 ml *nước*, thêm 2 ml *acid acetic băng (TT)*, trộn đều, thêm *methanol (TT)* vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 200 µg/ml tamoxifen citrat chuẩn trong 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 tamoxifen vào ống ly tâm dung tích 50 ml có nắp. Thêm 30,0 ml pha động, lắc cơ học ít nhất 15 min. Ly tâm ở tốc độ 1000 r/min. Pha loãng 5,0 ml dịch trong phía trên thành 25,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh *phenylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tamoxifen từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 3,0 %.

Tính hàm lượng tamoxifen trong mỗi viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{26}H_{29}NO$ của tamoxifen citrat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Thuốc chống ung thư.

Hàm lượng thường dùng

10 mg, 20 mg.

VIÊN NÉN TENOXICAM

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.

B. 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.

https://trungtamthuoc.com/

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 100,0 ml *acetonitril (TT)* 50 % trong 70 min, thỉnh thoảng lắc trong siêu âm. Để yên trong 10 min, hút 5,0 ml dung dịch trong phía trên pha loãng thành 20,0 ml với pha động, lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch 2-pyridylamin chuẩn 0,0000625 % trong *acetonitril (TT)* 50 %.

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 và 290 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.

Tại bước sóng 254 nm: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, không được có bất kỳ pic phụ nào có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %) và tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn bốn lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2 %).

Tại bước sóng 290 nm: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, pic tương ứng với pic 2-pyridylamin không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %) .

Yêu cầu về tính phù hợp của hệ thống như phần Định lượng.

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 với detector đặt ở bước sóng 290 nm.

Dung dịch thử: Lắc 10 viên chế phẩm với 200 ml *acetonitril (TT)* 50 % trong 70 min, thỉnh thoảng lắc 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 (TT)* 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 không lớn hơn 2,0 %, số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 3000 và hệ số đối xứng của pic không lớn 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 $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ của tenoxicam chuẩn.

Bảo quản

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

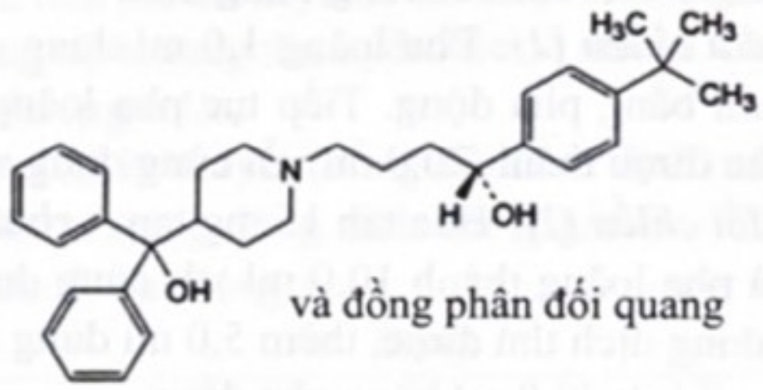
Loại thuốc

Thuốc chống viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng

10 mg, 20 mg.

TERFENADIN



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, màu trắng hoặc gần như trắng. Rất khó tan trong nước và trong acid hydrocloric loãng, dễ tan trong methylen clorid, 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 từ bước sóng 230 nm đến 350 nm, có cực đại hấp thụ ở 259 nm và hai vai tại 253 nm và 270 nm. Độ hấp thụ riêng

https://trungtamthuoc.com/

ở cực đại hấp thụ phải từ 13,5 đến 14,9.

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254}.

Dung môi khai triển: Methanol - methylen clorid (10 : 90).

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 terfenadin 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 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_1)* 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): Hòa tan 15 mg tạp A chuẩn 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.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 10,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 25,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): 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.

Điều kiện sắc ký:

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

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của terfenadin.

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic terfenadin và pic tạp chất A ít nhất là 5,0 và thừa số dung lượng của terfenadin không nhỏ hơn 2,0, sử dụng *kali iodid (TT)* là thành phần không lưu giữ [dung dịch đối chiếu (4)].

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

Tạp chất A, B, C, D, E, F, G, H, I, J: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

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

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,025 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,005 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butan-1-on).

Tạp chất B: (1*RS*)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-[4-(diphenylmethyl)piperidin-1-yl]butan-1-ol.

Tạp chất C: 1-[(4*RS*)-4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-hydroxybutyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin 1-oxid.

Tạp chất D: (1*RS*)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-[4-(diphenylmethylen)piperidin-1-yl]butan-1-ol.

Tạp chất E: Acid 1-[(4*RS*)-4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-hydroxybutyl]piperidin-4-carboxylic.

Tạp chất F: 1-[4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]but-3-enyl]-4-(diphenylmethylen)piperidin.

Tạp chất G: [1-[4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]but-3-enyl]piperidin-4-yl]diphenylmethanol.

Tạp chất H: [1-[4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]butyl]piperidin-4-yl]diphenylmethanol.

Tạp chất I: Diphenyl(piperidin-4-yl)methanol.

Tạp chất J: Ethyl 1-[(4*RS*)-4-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-4-hydroxybutyl]piperidin-4-carboxylat.

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 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 47,17 mg $C_{32}H_{41}NO_2$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Đối kháng thụ thể histamin H_1.

Chế phẩm

Viên nén.

https://trungtamthuoc.com/

NANG TETRACYCLIN HYDROCLORID

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 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 của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic tetracyclin trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

Mất khối lượng do làm khô
Không được quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).
(Dùng 1,0 g bột thuốc trong nang, 60 °C, áp suất không quá 5 mmHg, 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 $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ của tetracyclin hydroclorid chuẩn.
Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (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.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, dung dịch thử, dung dịch phân giải và điều kiện sắc ký: Tiến hành như mục Định lượng.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,5 µg/ml chuẩn anhydrotetracyclin hydroclorid, 3 µg/ml chuẩn 4-epianhydrotetracyclin hydroclorid, 3 µg/ml chuẩn epitetracyclin hydroclorid và 0,1 µg/ml chuẩn tetracyclin hydroclorid trong pha động A.
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 epitetracyclin và tetracyclin ít nhất là 2,5; độ phân giải giữa pic anhydrotetracyclin và 4-epianhydrotetracyclin ít nhất là 2,5.
Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.
Tính phần trăm mỗi tạp anhydrotetracyclin, epitetracyclin và 4-epianhydrotetracyclin theo công thức:

$$(S_t/S_c) \times (C_c/C_t) \times 100$$

Trong đó:
S_t: Diện tích pic tạp thu được từ dung dịch thử.
S_c: Diện tích pic tạp chuẩn tương ứng thu được từ dung dịch đối chiếu.
C_c: Nồng độ tạp chuẩn tương ứng trong dung dịch đối chiếu (µg/ml).
C_t: Nồng độ lý thuyết (nồng độ danh định) của tetracyclin hydroclorid trong dung dịch thử (µg/ml).
Tính phần trăm tạp khác theo công thức:

$$(S_t/S_c) \times (C_c/C_t) \times 100$$

Trong đó:
S_t: Diện tích pic tạp thu được từ dung dịch thử
S_c: Diện tích pic tetracyclin thu được từ dung dịch đối chiếu
C_c: Nồng độ tetracyclin hydroclorid chuẩn trong dung dịch đối chiếu (µg/ml).
C_t: Nồng độ lý thuyết (nồng độ danh định) của tetracyclin hydroclorid trong dung dịch thử (µg/ml).
Giới hạn: Xem *Bảng 1*.

Bảng 1

Tên chất	Thời gian lưu tương đối	Giới hạn (%)
Epitetracyclin	0,9	3,0
Tetracyclin	1,0	-
2-Acetyl analog	1,3	-
4-Epianhydrotetracyclin	1,7	3,0
Anhydrotetracyclin	1,8	0,5
Tạp khác		0,1

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng nhỏ hơn 0,05 %.
Ghi chú:
Tạp 2-acetyl analog là tạp trong quá trình sản xuất nguyên liệu và được kiểm soát trong nguyên liệu.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Pha loãng 1 ml *acid phosphoric (TT)* vừa đủ với *nước* thành 1000 ml.
Pha động B: *Acetonitril (TT)*.
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 với khoảng 25 mg tetracyclin hydroclorid vào bình định mức 250 ml, thêm

https://trungtamthuoc.com/

khoảng 200 ml pha động A, lắc siêu âm để hòa tan. Để nguội, thêm cùng dung môi đến định mức, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan và pha loãng một lượng chính xác chất chuẩn tetracyclin hydroclorid trong pha động A để thu được dung dịch có nồng độ 0,1 mg/ml.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa hỗn hợp chuẩn anhydrotetracyclin hydroclorid, 4-epianhydrotetracyclin hydroclorid, epitetracyclin hydroclorid và tetracyclin hydroclorid có cùng nồng độ 25 µg/ml trong pha động A.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Nhiệt độ buồng đựng mẫu tiêm: 4 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 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 - 7,5	85 → 60	15 → 40
7,5 - 7,6	60 → 85	40 → 15
7,6 - 10	85	15

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic epitetracyclin và tetracyclin ít nhất là 2,5; hệ số phân giải giữa pic anhydrotetracyclin và 4-epianhydrotetracyclin ít nhất là 2,5.

Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic tetracyclin không lớn hơn 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 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 tetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl, trong nang dựa vào 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 của tetracyclin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng 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).

VIÊN NÉN TETRACYCLIN HYDROCLORID

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 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 của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic tetracyclin trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).

(Dùng 1,0 g bột viên, 60 °C, áp suất không quá 5 mmHg, 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 $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl của tetracyclin hydroclorid chuẩn.

Yên cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng tetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_8$.HCl, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch thử, dung dịch phân giải và điều kiện sắc ký: Tiến hành như mục Định lượng.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,5 µg/ml chuẩn anhydrotetracyclin hydroclorid, 3 µg/ml chuẩn 4-epianhydrotetracyclin hydroclorid, 3 µg/ml chuẩn epitetracyclin hydroclorid và 0,1 µg/ml chuẩn tetracyclin hydroclorid trong pha động A.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa pic epitetracyclin và tetracyclin ít nhất là 2,5; hệ số phân giải giữa pic anhydrotetracyclin và

https://trungtamthuoc.com/

4-epianhydrotetracyclin ít nhất là 2,5.

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Tính phần trăm mỗi tạp anhydrotetracyclin, epitetracyclin và 4-epianhydrotetracyclin theo công thức:

$$(S_t/S_c) \times (C_c/C_t) \times 100$$

Trong đó:

S_t: Diện tích pic tạp thu được từ dung dịch thử.

S_c: Diện tích pic tạp chuẩn tương ứng thu được từ dung dịch đối chiếu.

C_c: Nồng độ tạp chuẩn tương ứng trong dung dịch đối chiếu (µg/ml).

C_t: Nồng độ lý thuyết (nồng độ danh định) của tetracyclin hydroclorid trong dung dịch thử (µg/ml).

Tính phần trăm tạp khác theo công thức:

$$(S_t/S_c) \times (C_c/C_t) \times 100$$

Trong đó:

S_t: Diện tích pic tạp thu được từ dung dịch thử.

S_c: Diện tích pic tetracyclin thu được từ dung dịch đối chiếu.

C_c: Nồng độ tetracyclin hydroclorid chuẩn trong dung dịch đối chiếu (µg/ml).

C_t: Nồng độ lý thuyết (nồng độ danh định) của tetracyclin hydroclorid trong dung dịch thử (µg/ml).

Giới hạn: Xem *Bảng 1*.

Bảng 1

Tên chất	Thời gian lưu tương đối	Giới hạn (%)
Epitetracyclin	0,9	3,0
Tetracyclin	1,0	-
2-Acetyl analog	1,3	-
4-Epianhydrotetracyclin	1,7	3,0
Anhydrotetracyclin	1,8	0,5
Tạp khác		0,1

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

Ghi chú: Tạp 2-acetyl analog là tạp trong quá trình sản xuất nguyên liệu và được kiểm soát trong nguyên liệu.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Pha loãng 1 ml *acid phosphoric (TT)* vừa đủ với *nước* thành 1000 ml.

Pha động B: *Acetonitril (TT)*.

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 tetracyclin hydroclorid vào bình định mức 250 ml, thêm 200 ml pha động A, lắc siêu âm để hòa tan. Để nguội, thêm cùng dung môi đến định mức, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan và pha loãng một lượng chính xác chất chuẩn tetracyclin hydroclorid trong pha động A để thu được dung dịch có nồng độ 0,1 mg/ml.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa hỗn hợp chuẩn anhydrotetracyclin hydroclorid, 4-epianhydrotetracyclin hydroclorid, epitetracyclin hydroclorid và tetracyclin hydroclorid có cùng nồng độ 25 µg/ml trong pha động A.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Nhiệt độ buồng đựng mẫu tiêm: 4 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 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 - 7,5	85 - 60	15 - 40
7,5 - 7,6	60 - 85	40 - 15
7,6 - 10	85	15

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 pic epitetracyclin và tetracyclin ít nhất là 2,5; độ phân giải giữa pic anhydrotetracyclin và 4-epianhydrotetracyclin ít nhất là 2,5.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Hệ số đối xứng pic không lớn hơn 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 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 tetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$, trong viên dựa vào 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 đồ đựng kín. Để nơi khô, mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

125 mg (125 000 IU); 250 mg (250 000 IU).

https://trungtamthuoc.com/

TINH BỘT THỦY PHÂN

Tinh bột tiền gel hóa, tinh bột biến tính vật lý

Tinh bột thủy phân là tinh bột được điều chế từ tinh bột ngô, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột gạo bằng quá trình xử lý cơ học với sự có mặt của nước và dùng nhiệt hoặc không dùng nhiệt 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 trơn 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 (TT_1)*, xuất hiện màu tím đỏ hoặc 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 phép thử 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.

Lưu huỳnh 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.

Tạp chất

Soi kính hiển vi dùng hỗn hợp đồng thể tích *glycerin (TT)* và *nước*, không được có vết của chất khác ngoài các hạt tinh bột.

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.
Chế phẩm không được có: *Salmonella* và *Escherichia coli*.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Công dụng

Tá dược.

Nhãn

Ghi rõ loại tinh bột được dùng làm nguyên liệu sản xuất Tinh bột thủy phân.

CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU

Các đặc tính như phân bố kích thước hạt, khả năng trơn chảy của bột, chất tan trong nước lạnh có thể liên quan đến tinh bột thủy phân dùng làm tá dược độn, tá dược dính và tá dược rã trong viên nén và nang cứng và có thể được đưa vào tiêu chuẩn chất lượng.

Chất tan trong nước lạnh

Phân tán 1,000 - 3,000 g chế phẩm vào 100 ml *nước* ở nhiệt độ (25 ± 1) °C trong một cốc có mỏ bằng cách vừa thêm vừa khuấy và tiếp tục khuấy trong 10 min. Chuyển 35 ml dịch phân tán thu được vào một ống ly tâm và ly tâm với lực ly tâm tương đối là 3000 trong 15 min. Chuyển 25 ml lớp dịch lỏng ở trên vào một chén nung đã được sấy khô ở (120 ± 2) °C trong 4 h và cân với độ chính xác tới 0,1 mg. Bay hơi trên cách thủy tới khô và sấy ở (120 ± 2) °C trong 4 h. Để nguội trong bình hút ẩm và cân lại.

Xác định lượng chất tan trong nước (tính theo phần trăm) theo công thức sau:

$$\{(B-A)\times(100/25)\times100\}/\{(S\times(100-C)/100\}$$

Trong đó:
A là khối lượng ban đầu của chén nung (g);
B là khối lượng cuối của chén nung (g);
C là độ ẩm của chế phẩm (%);
S là khối lượng chế phẩm đem thử (g).

VIÊN NÉN TINIDAZOL

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

https://trungtamthuoc.com/

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. 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 tinidazol 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: 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. Pha dung dịch tinidazol chuẩn như sau: Hòa tan 30,0 mg tinidazol chuẩn trong 50,0 ml môi trường và pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *nước*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch ở bước sóng 317 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng hỗn hợp *môi trường hòa tan - nước* (1 : 50) làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng tinidazol, $C_8H_{13}N_3O_4S$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_8H_{13}N_3O_4S$ của dung dịch chuẩn.

Yêu cầu: Không được 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

Pha động: Methanol - dung dịch kali dihydrophosphat (20 : 80).

Dung dịch kali dihydrophosphat: Hòa tan 6,80 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 3,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch tinidazol chuẩn có nồng độ 120 µg/ml trong pha động

Dung dịch thử: Cân 10 viên, loại bỏ lớp bao (nếu cần) và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 120 mg tinidazol vào bình định mức 100 ml, thêm pha động vào và lắc để hòa tan, thêm pha động đến định mức, lắc đều, lọc. Lấy chính xác 5 ml dịch lọc cho vào bình định mức 50 ml, thêm pha động đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25,0 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Dectector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 310 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 tính trên pic tinidazol phải lớn hơn 2000. 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 lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng tinidazol, $C_8H_{13}N_3O_4S$, có trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_8H_{13}N_3O_4S$ của tinidazol chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng nguyên sinh động vật, kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

500 mg.

THUỐC NHỎ MẮT TOBRAMYCIN

Thuốc nhỏ mắt tobramycin là dung dịch vô khuẩn của tobramycin hoặc tobramycin sulfat 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 khai triển: Methanol - cloroform - amoniac đậm đặc (60 : 25 : 30).

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích thích hợp thuốc nhỏ mắt với *nước* nếu cần để thu được dung dịch có nồng độ tobramycin 3 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu (1): Là dung dịch tobramycin chuẩn trong *nước* có nồng độ 3 mg/ml.

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 5 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

https://trungtamthuoc.com/

lập tức phun dung dịch *ninhydrin (TT)* 1 % trong hỗn hợp dung môi *1-butanol - pyridin* (100 : 1). 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). Dung dịch đối chiếu (2) chỉ cho một vết duy nhất có vị trí tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

B. Trong mục Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch dẫn xuất thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch dẫn xuất chuẩn.

pH

Từ 7,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 2,0 g *tris(hydroxymethyl)aminomethan (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 tỷ lệ dung môi nếu cần.

Thuốc thử 2,4-dinitrofluorobenzen: Pha dung dịch *2,4-dinitrofluorobenzen (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 ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Thuốc thử tris(hydroxymethyl)aminomethan: Pha dung dịch 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 ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C. Lấy 40 ml dung dịch gốc vào bình định mức 200 ml, thêm *dimethyl sulfoxid (TT)* và trộn đều, thêm *dimethyl sulfoxid (TT)* đến vạch. Thuốc thử này được dùng trong vòng 4 h. (Nếu để trong nước đá ở nhiệt độ dưới 10 °C thì có thể dùng thuốc thử này trong vòng 8 h).

Dung dịch thử: Hút chính xác một lượng thể tích chế phẩm, pha loãng với *nước* để thu được dung dịch có nồng độ tobramycin khoảng 0,22 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 44 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 5,0 ml dung dịch thu được thành 20 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, lấy ra khỏi bể cách thủy (được duy trì ở nhiệt độ 60 °C) đồng thời]. Lần lượt thêm vào 3 bình định mức dung tích 50 ml 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-dinitrofluorobenzen* 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 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-naphtholbenzein (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 và sử dụng ngay.

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 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 thuốc thử.

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của pic p-naphtholbenzein so với pic tobramycin khoảng 0,6. Độ phân giải giữa pic p-naphtholbenzein 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 dẫn xuất 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

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

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

Dung dịch 0,3 %.

THUỐC TIÊM TOBRAMYCIN

Là dung dịch vô khuẩn của tobramycin sulfat trong nước để pha thuốc tiêm hoặc 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.

https://trungtamthuoc.com/

lập tức phun dung dịch *ninhydrin (TT)* 1 % trong hỗn hợp dung môi *1-butanol - pyridin* (100 : 1). 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). Dung dịch đối chiếu (2) chỉ cho một vết duy nhất có vị trí tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

B. Trong mục Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch dẫn xuất thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch dẫn xuất chuẩn.

pH

Từ 7,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 2,0 g *tris(hydroxymethyl)aminomethan (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 tỷ lệ dung môi nếu cần.

Thuốc thử 2,4-dinitrofluorobenzen: Pha dung dịch *2,4-dinitrofluorobenzen (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 ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Thuốc thử tris(hydroxymethyl)aminomethan: Pha dung dịch 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 ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C. Lấy 40 ml dung dịch gốc vào bình định mức 200 ml, thêm *dimethyl sulfoxid (TT)* và trộn đều, thêm *dimethyl sulfoxid (TT)* đến vạch. Thuốc thử này được dùng trong vòng 4 h. (Nếu để trong nước đá ở nhiệt độ dưới 10 °C thì có thể dùng thuốc thử này trong vòng 8 h).

Dung dịch thử: Hút chính xác một lượng thể tích chế phẩm, pha loãng với *nước* để thu được dung dịch có nồng độ tobramycin khoảng 0,22 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 44 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 5,0 ml dung dịch thu được thành 20 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, lấy ra khỏi bể cách thủy (được duy trì ở nhiệt độ 60 °C) đồng thời]. Lần lượt thêm vào 3 bình định mức dung tích 50 ml 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-dinitrofluorobenzen* 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 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-naphtholbenzein (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 và sử dụng ngay.

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 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 thuốc thử.

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của pic p-naphtholbenzein so với pic tobramycin khoảng 0,6. Độ phân giải giữa pic p-naphtholbenzein 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 dẫn xuất 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

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

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

Dung dịch 0,3 %.

THUỐC TIÊM TOBRAMYCIN

Là dung dịch vô khuẩn của tobramycin sulfat trong nước để pha thuốc tiêm hoặc 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.

https://trungtamthuoc.com/

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 - cloroform - amoniac đậm đặc (60 : 25 : 30).

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích thích hợp thuốc tiêm với *nước* để thu được dung dịch có nồng độ tobramycin 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): Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 5 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 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). Dung dịch đối chiếu (2) chỉ cho một vết duy nhất có vị trí tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

B. Trong mục Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch dẫn xuất thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch dẫn xuất chuẩn.

pH

Từ 3,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 2,0 EU/mg tobramycin.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 2,0 g *tris(hydroxymethyl)aminomethan (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 tỷ lệ dung môi nếu cần.

Thuốc thử 2,4-dinitrofluorobenzen: Pha dung dịch *2,4-dinitrofluorobenzen (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 ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Thuốc thử tris(hydroxymethyl)aminomethan: Pha dung dịch 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 ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Lấy 40 ml dung dịch này vào bình định mức 200 ml, thêm *dimethyl sulfoxid (TT)* và trộn đều, thêm *dimethyl sulfoxid (TT)* đến vạch. Thuốc thử này được dùng trong vòng 4 h. (Nếu để trong nước đá ở nhiệt độ dưới 10 °C thì có thể dùng thuốc thử này trong vòng 8 h).

Dung dịch thử: Hút chính xác 1 lượng thể tích chế phẩm, pha loãng với *nước* để thu được dung dịch có nồng độ tobramycin khoảng 0,2 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 44 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 5,0 ml dung dịch thu được thành 20 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, lấy ra khỏi bể cách thủy (được duy trì nhiệt độ ở 60 °C) đồng thời]. Lần lượt thêm vào 3 bình định mức dung tích 50 ml 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-dinitrofluorobenzen* 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 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-naphtholbenzein (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 và sử dụng ngay.

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 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 thuốc thử.

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của pic p-naphtholbenzein so với pic tobramycin khoảng 0,6. Độ phân giải giữa pic p-naphtholbenzein 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 dẫn xuất chuẩn không 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

https://trungtamthuoc.com/

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
Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng sinh.

Nồng độ thường dùng
20 mg/ml; 80 mg/ml.

NANG TRAMADOL

Là nang cứng chứa tramadol 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 tramadol hydroclorid, $C_{16}H_{25}NO_2.HCl$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 50 mg tramadol hydroclorid với 25 ml *methanol (TT)* trong 5 min, lọc và bốc hơi dịch lọc đến cắn. 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 tramadol hydroclorid.
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.

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:
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động, điều kiện sắc ký và dung dịch đối chiếu (2) để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,055 mg/ml tramadol hydroclorid chuẩn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc qua màng lọc thích hợp, pha loãng nếu cần với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ tramadol hydroclorid tương đương dung dịch chuẩn.
Tính lượng tramadol hydroclorid đã hòa tan từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{25}NO_2.HCl$ của tramadol hydroclorid chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng tramadol hydroclorid, $C_{16}H_{25}NO_2.HCl$, 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).
Pha động: Acid trifluoroacetic - acetonitril - nước (1 : 30 : 69).
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 0,5 g tramadol hydroclorid vào bình định mức 100 ml. Thêm 80 ml pha động, siêu âm để hòa tan, để nguội và thêm pha động đến vạch, lắc đều. Lọc qua màng lọc phù hợp.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,0015 % tramadol hydroclorid chuẩn và 0,0015 % tạp chất A chuẩn của tramadol 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 271 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký dung dịch thử 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 (2), độ phân giải giữa pic tramadol và pic tạp chất A của tramadol ít nhất là 3,0.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Tạp chất A: Diện tích pic tương ứng với 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 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 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (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) (0,1 %).

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, dung dịch đối chiếu (2) và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.
Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình bột trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg tramadol

https://trungtamthuoc.com/

hydroclorid vào bình định mức 200 ml. Thêm 150 ml pha động, siêu âm để hòa tan, để nguội và thêm pha động đến vạch, lắc đều. Lọc qua màng lọc phù hợp.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,025 % tramadol hydroclorid chuẩn trong trong pha động.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tramadol và pic tạp chất A của tramadol ít nhất là 3,0.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng phần trăm của tramadol hydroclorid, $C_{16}H_{25}NO_2$.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 $C_{16}H_{25}NO_2$.HCl của tramadol hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Giảm đau.

Hàm lượng thường dùng

50 mg.

THUỐC TIÊM TRAMADOL

Là dung dịch vô khuẩn của tramadol 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 tramadol hydroclorid, $C_{16}H_{25}NO_2$.HCl, từ 95,0 % đến 105,0 % 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 cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic tramadol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

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

pH

5,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch thử, dung dịch 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 với pha động vừa đủ 10,0 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này với pha động vừa đủ 100,0 ml.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu và dung dịch thử với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của pic tramadol. 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 (0,2 %); diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %). Tổng diện tích tất cả các pic, trừ pic chính, không lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,4 %); bỏ qua các pic có diện tích bằng hoặc nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,02 %).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,75 EU/mg tramadol hydroclorid (Phụ lục 13.2).

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).

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 tramadol hydroclorid 1,5 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch có chứa 1,5 mg/ml tramadol hydroclorid chuẩn trong pha động.

Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Dung dịch có chứa 0,05 mg/ml tramadol hydroclorid chuẩn và 0,05 mg/ml tạp chất A chuẩn của tramadol 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 tại 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. Thời gian lưu tương đối của pic tạp chất A là 0,9 và của pic tramadol là 1,0. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic tramadol không nhỏ hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của mỗi chất trong 5 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng tramadol hydroclorid, $C_{16}H_{25}NO_2$.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 $C_{16}H_{25}NO_2$.HCl của tramadol hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

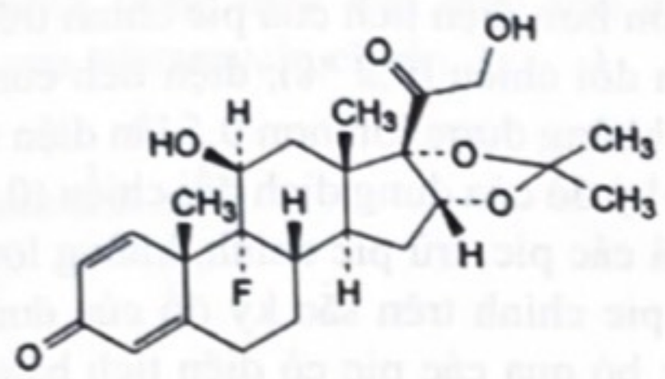
Giảm đau.

Hàm lượng thường dùng

50 mg/ml; ống 1 ml, 2 ml.

https://trungtamthuoc.com/

TRIAMCINOLON ACETONID



$C_{24}H_{31}FO_6$ 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 97,5 % đến 102,0 % $C_{24}H_{31}FO_6$, 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 2 nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, 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 hồng ngoại của mẫu thử và mẫu chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau thì hoà 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 nén 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: Thêm hỗn hợp gồm 1,2 thể tích *nước* và 8 thể tích *methanol (TT)* vào hỗn hợp gồm 15 thể tích *ether (TT)* và 77 thể tích *methylen clorid (TT)*, trộn đều.

Dung dịch thử: Hoà 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 20 mg triamcinolon acetonid chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hoà 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 3/4 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để 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. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về thời gian lưu và kích thước với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (3).

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 +110° đến +117°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hoà tan 0,100 g chế phẩm trong *ethanol 96 % (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). Thực hiện trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động A: Acetonitril - nước dùng cho sắc ký (32 : 68).

Pha động B: Nước dùng cho sắc ký - acetonitril (35 : 65).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong pha động B và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg triamcinolon acetonid chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (có chứa tạp chất B và C) trong pha động B 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 pha động B. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với pha động B.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 25,0 mg triamcinolon acetonid chuẩn trong pha động B và pha loãng thành 25,0 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: 40 °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:

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	100	0
20 - 40	100 → 0	0 →100

https://trungtamthuoc.com/

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và (2).
Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo triamcinolon acetonid 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 tạp chất B và C.
Thời gian lưu tương đối so với triamcinolon acetonid (thời gian lưu khoảng 16 min) của tạp chất C 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 (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất C với pic của tạp chất B ít nhất là 2,5.
Giới hạn:
Tạp chất B: Diện tích pic của tạp chất B không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).
Tạp chất C: Diện tích pic của tạp chất C 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: 9-fluoro-11β,16α,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion (triamcinolon).
Tạp chất B: 9-fluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidenedioxy)pregna-1,4,14-trien-3,20-dion (Δ14-triamcinolon acetonid).
Tạp chất C: 9-fluoro-11β,21,21-trihydroxy-16α,17-(1-methylethylidenedioxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion (triamcinolon acetonid 21-aldehyd hydrat).
Tạp chất D: 9-cloro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidenedioxy)pregna-1,4-dien-3,20-dion (9α-cloro triamcinolon acetonid).
Tạp chất E: 9-fluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-methylethylidenedioxy)pregna-4-en-3,20-dion (1,2-dihydrotriamcinolon acetonid).
Tạp chất F: 9-fluoro-11β-hydroxy-16α,17-(1-methylethylidenedioxy)-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-yl acetat (21-acetat triamcinolon acetonid).

Nước
Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,500 g chế phẩm.

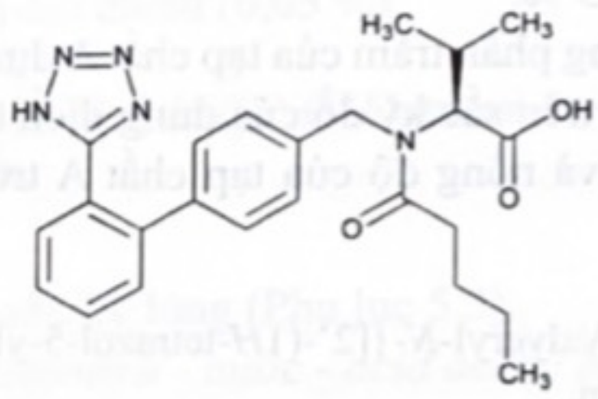
Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.
Điều kiện sắc ký, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu như mô tả ở mục Tạp chất liên quan.
Pha động: Pha động A.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3).
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của triamcinolon acetonid.
Thời gian lưu của triamcinolon acetonid khoảng 16 min.
Tính hàm lượng phần trăm của triamcinolon acetonid, $C_{24}H_{31}FO_6$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của $C_{24}H_{31}FO_6$ trong triamcinolon acetonid chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Glucocorticoid.

Chế phẩm
Kem bôi da.

VALSARTAN



$C_{24}H_{29}N_5O_3$ P.t.l: 435,5

Valsartan là *N*-[*p*-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ylphenyl)benzyl]-*N*-valeryl-L-valin, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{24}H_{29}N_5O_3$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất
Bột màu trắng hay gần như trắng, hút ẩm. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol khan, hơi 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 valsartan chuẩn.
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 pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hấp thụ
Hòa tan 1 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được tại bước sóng 420 nm, đo trong cóng dày 1 cm, không được quá 0,02.

Tạp chất A
Không được quá 1,0 %.
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *n-hexan - 2-propanol - acid trifluoroacetic* (850 : 150 : 1).

https://trungtamthuoc.com/

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 1 mg/ml chế phẩm trong pha động, hòa tan bằng cách siêu âm 5 min.
Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,01 mg/ml tạp chất A chuẩn của valsartan trong pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,04 mg/ml tạp chất A chuẩn của valsartan và 0,04 mg/ml valsartan chuẩn trong pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *silica gel dùng cho sắc ký được bao celulose tris-3,5-dimethylphenyl carbamat* (5 - 20 µm).
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:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của valsartan và pic của tạp chất A ít nhất là 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất A từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 5 %.
Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất A dựa vào diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và nồng độ của tạp chất A trong dung dịch đối chiếu (1).
Ghi chú:
Tạp chất A: *N*-Valyeryl-*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl] methyl}-D-valin.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: *Acetonitril - nước - acid acetic băng* (500 : 500 : 1).
Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,5 mg/ml chế phẩm trong pha động.
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 1 µg/ml valsartan chuẩn, 1 µg/ml tạp chất B chuẩn của valsartan và 1 µg/ml tạp chất C chuẩn của valsartan trong pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 3,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.
Tốc độ dòng: 0,4 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic của valsartan và pic của tạp chất B ít nhất là 1,8; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất B từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 10,0 % và của pic valsartan từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.
Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất B và tạp chất C dựa vào diện tích pic tạp chất B và tạp chất C trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và nồng độ của tạp chất B và tạp chất C trong dung dịch đối chiếu.
Tính hàm lượng phần trăm của các tạp chất khác dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic của valsartan trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu và nồng độ của valsartan trong dung dịch đối chiếu.
Giới hạn:
Tạp chất B: Không được quá 0,2 %.
Tạp chất C: Không được quá 0,1 %.
Cac tạp chất khác: Từng tạp chất không được quá 0,1 %.
Tổng tạp chất trừ tạp chất A: Không được quá 0,3 %.
Ghi chú:
Tạp chất B: *N*-Butyryl-*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl] methyl}-L-valin.
Tạp chất C: *N*-Valeryl-*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl] methyl}-L-valin benzyl ester.

Nước
Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

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: *Acetonitril - nước - acid acetic băng* (500 : 500 : 1).
Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,5 mg/ml chế phẩm trong pha động.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,5 mg/ml valsartan chuẩn trong pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (12,5 cm × 3,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 273 nm.
Tốc độ dòng: 0,4 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm lặp lại 6 lần dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic valsartan không được lớn hơn 2,0 %.
Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch chuẩn, tính hàm lượng valsartan, $C_{24}H_{29}N_5O_3$, trong chế phẩm từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{29}N_5O_3$ trong valsartan chuẩn.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng có điều nhiệt, tránh ẩm và nóng.

Loại thuốc
Thuốc chống tăng huyết áp đối kháng thụ thể angiotensin II.

https://trungtamthuoc.com/

Chế phẩm
Viên nén, nang.

VIÊN NÉN VALSARTAN

Là viên nén chứa valsartan.
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 valsartan, $C_{24}H_{29}N_5O_3$, 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 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 *dung dịch đệm phosphat pH 6,8*.
Dung dịch đệm phosphat pH 6,8: Hòa tan 6,805 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 0,896 g *natri hydroxyd (TT)* trong *nước* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*. Điều chỉnh đến pH 6,8 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (TT)* hoặc *dung dịch acid phosphoric 1 M (TT)*. 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. Pha loãng với môi trường hòa tan nếu cần.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa (L/1000) mg/ml valsartan chuẩn trong dung dịch đệm pH 6,8 [L là hàm lượng valsartan (mg) trên nhãn của viên nén]. Pha loãng với môi trường hòa tan nếu cần để được dung dịch có nồng độ tương đương nồng độ valsartan trong dung dịch thử.
Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 250 nm. Mẫu trắng là dung dịch đệm phosphat pH 6,8.
Tính lượng valsartan đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{29}N_5O_3$ của valsartan chuẩn.
Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng valsartan, $C_{24}H_{29}N_5O_3$, 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 mẫu, dung dịch phân giải, dung dịch thử và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Tiếp tục pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung môi pha mẫu.
Dung dịch thử độ nhạy: Pha loãng dung dịch chuẩn ở mục Định lượng để thu được dung dịch chứa 0,1 µg/ml valsartan chuẩn trong dung môi pha mẫu.
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 của valsartan và pic valsartan ít nhất là 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic valsartan từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch đối chiếu không lớn hơn 10,0 %. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử độ nhạy, tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10 đối với pic valsartan.
Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:
Diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).
Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,4 %).
Bỏ qua pic tạp chất B và các tạp chất có diện tích pic nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất B: *N*-Butyryl-*N*-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl] methyl}-L-valin.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Acetonitril - nước - acid acetic băng (500 : 500 : 1).
Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (1 : 1).
Dung dịch thử gốc: Cho 20 viên nén vào bình định mức dung tích thích hợp. Thêm *nước* vào bình (khoảng 10 % thể tích bình), lắc đến khi viên rã hoàn toàn (khoảng 5 min). Thêm *acetonitril (TT)* (khoảng 80 % thể tích bình). Lắc 30 min, sau đó siêu âm 10 min. Để nguội về nhiệt độ phòng và thêm *acetonitril (TT)* đến vạch, lắc đều, ly tâm.
Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thử gốc bằng dung môi pha mẫu để thu được dung dịch chứa 0,2 mg/ml valsartan.
Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,20 mg/ml valsartan chuẩn trong dung môi pha mẫu.
Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 2 µg/ml tạp chất B chuẩn của valsartan và 20 µg/ml valsartan chuẩn trong dung môi pha mẫu.
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 230 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 tạp chất B của

https://trungtamthuoc.com/

valsartan và pic valsartan ít nhất là 1,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic valsartan từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng valsartan, $C_{24}H_{29}N_5O_3$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{29}N_5O_3$ của valsartan chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Điều trị tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

40 mg, 80 mg, 160 mg.

VASELIN TRẮNG

Parafin mềm trắng

Vaselin trắng là một hỗn hợp các hydrocarbon mềm lấy từ dầu mỏ, đã được tinh chế và tẩy màu hoàn toàn hoặc gần như hoàn toàn. Chế phẩm có thể chứa chất chống oxy hóa thích hợp.

Chế phẩm được mô tả trong chuyên luận này không thích hợp làm tá dược thuốc uống.

Tính chất

Khối mềm, nhờn, trong mờ, màu trắng hay gần như trắng, có huỳnh quang nhẹ dưới ánh sáng ban ngày khi ở trạng thái tan chảy.

Thực tế không tan trong nước, ethanol 96 % và glycerin, khó tan trong methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm 1: A, B, 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 vaselin trắng chuẩn.

Lấy khoảng 2 mg chế phẩm lên 1 đĩa nén natri clorid, trải đều chế phẩm bằng 1 đĩa nén natri clorid khác rồi nhấc 1 đĩa nén ra và tiến hành đo phổ.

B. Điểm nhỏ giọt của chế phẩm trong khoảng 35 °C đến 70 °C và không được chênh lệch quá 5 °C so với giá trị ghi trên nhãn. Xác định điểm nhỏ giọt của chế phẩm theo phương pháp 4, Phụ lục 6.7. Tiến hành đổ đầy chế phẩm vào cốc đựng mẫu thử như sau: Đun nóng chế phẩm ở nhiệt độ không quá 80 °C, vừa đun vừa khuấy để đảm bảo chế phẩm nóng đều, đồng nhất. Làm ấm cốc đựng bằng kim loại ở nhiệt độ không quá 80 °C trong tủ sấy, lấy cốc ra và đặt trên một đĩa sạch hoặc khay sứ, rót chế phẩm đã nóng chảy vào vừa đủ đến đầy cốc. Để nguội cốc trên đĩa hoặc khay trong 30 min, đặt cốc trong cách thủy ở 24 °C đến 26 °C trong 30 đến 40 min. Làm phẳng bề mặt mẫu thử bằng một nhát dao hoặc lưỡi dao cạo, tránh ấn vào chế phẩm trong cốc.

C. Làm tan chảy hoàn toàn 2 g chế phẩm, thêm 2 ml *nước*, 0,2 ml *dung dịch iod 0,05 M (TT)*. Lắc đều, để nguội, lớp trên xuất hiện màu hồng tím hoặc nâu.

D. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử Độ trong và màu sắc của dung dịch.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Lấy 12 g chế phẩm, làm tan chảy trên cách thủy. Khối chất lỏng không được đậm màu hơn hỗn hợp gồm 1 thể tích dung dịch gốc màu vàng và 9 thể tích *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

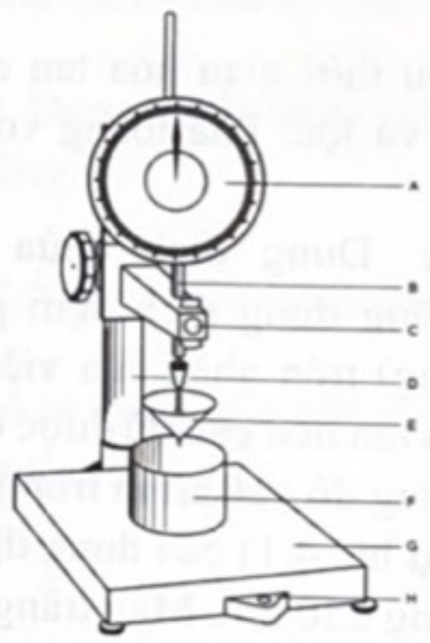
Thêm 20 ml nước sôi vào 10 g chế phẩm và lắc mạnh trong 1 min. Để nguội và gạn lấy lớp nước. Thêm 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* vào 10 ml *nước* vừa gạn ra, dung dịch không màu. Màu của chỉ thị phải chuyển sang đỏ khi thêm không quá 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*.

Thể chất

60 đến 300. Được xác định theo phương pháp sau:

Dụng cụ

Xuyên thấu kế gồm một giá đỡ và một mũi xuyên. Dụng cụ thích hợp như *Hình 1*.



Hình 1 - Xuyên thấu kế

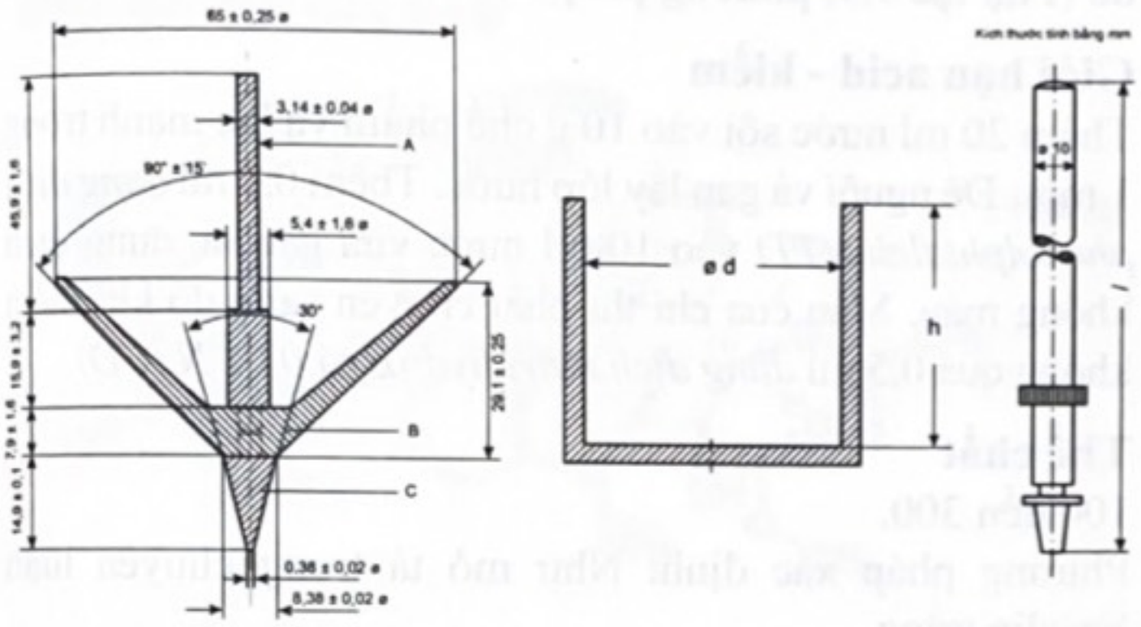
Chú dẫn:

A. Thang đo độ đâm sâu của mũi xuyên, được chia vạch đến 1/10 mm
B. Trục thẳng đứng để giữ và chỉnh hướng mũi xuyên
C. Bộ phận giữ và thả tự động mũi xuyên trong thời gian nhất định
D. Trụ đứng của giá đỡ đảm bảo mũi xuyên được lắp thẳng đứng và bệ đỡ nằm ngang
E. Mũi xuyên (*Hình 2.a* và *2.b*)
F. Cốc đựng mẫu thử
G. Bệ đỡ ngang
H. Thiết bị điều chỉnh mặt phẳng ngang của bệ đỡ

https://trungtamthuoc.com/

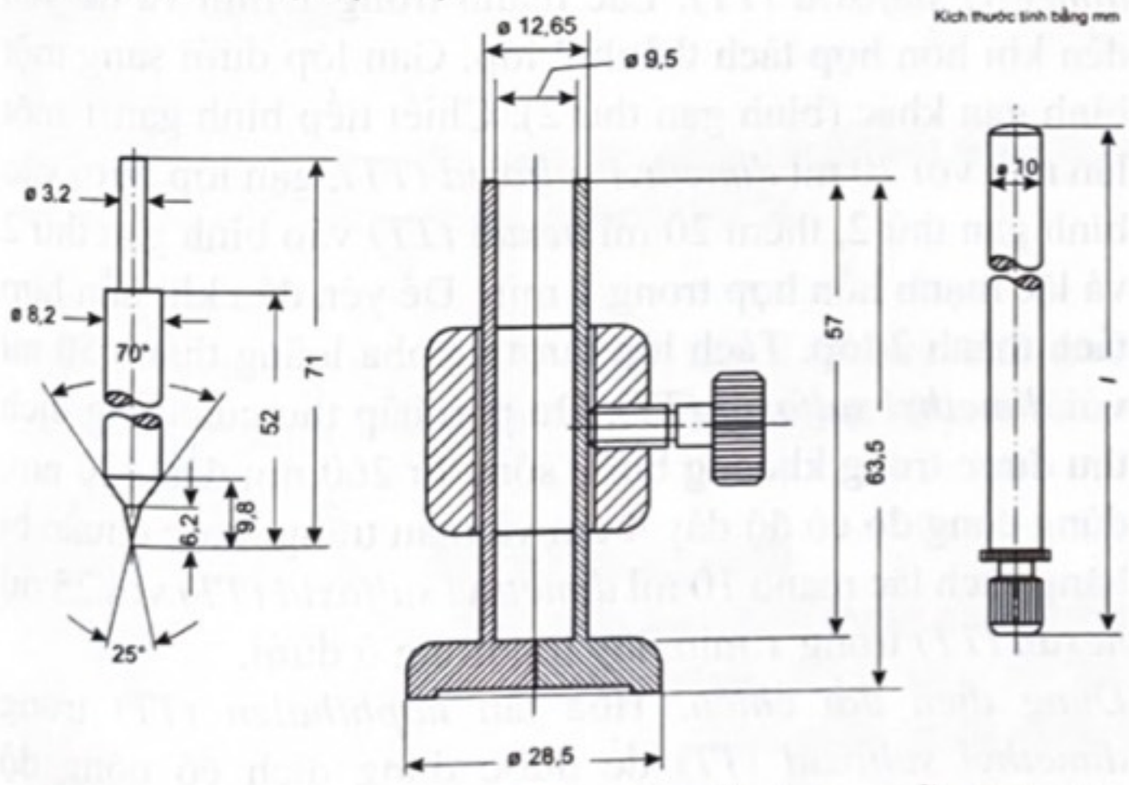
Bộ phận giá đỡ gồm có:
- Trục thẳng đứng để giữ và chỉnh hướng mũi xuyên
- Bệ đỡ ngang
- Bộ phận đảm bảo mũi xuyên được thẳng đứng
- Bộ phận kiểm tra bệ đỡ được đặt trên mặt phẳng ngang
- Bộ phận giữ và thả mũi xuyên
- Thang đo độ đâm sâu của mũi xuyên, được chia đến 1/10 mm.

Mũi xuyên được làm bằng vật liệu thích hợp, bề mặt nhẵn; có hình dạng, kích thước và khối lượng (m) theo qui định. Mũi xuyên thích hợp gồm các bộ phận được mô tả ở *Hình 2.a* và *2.b*.



Hình 2.a - Nón lớn (m_1 = 102,5 ±0,05 g); cốc chứa mẫu thử (d = 102 mm hoặc 75 mm, h ≥ 62 mm) và trục (l = 162 mm, m_2 = 47,5 ± 0,05 g)

Chú dẫn:
m_1 và m_2 là khối lượng nón lớn và khối lượng của trục (g).
d là đường kính của cốc chứa mẫu thử (mm).
h là chiều cao của cốc chứa mẫu thử (mm).
l là chiều dài trục (mm).



Hình 2.b - Nón nhỏ (m_3 = 7,0 g), cốc đựng mẫu thử và trục (l = 116 mm, m_4 = 16,8 g).

Chú dẫn:
m_3 và m_4 là khối lượng nón nhỏ và khối lượng của trục (g).
l là chiều dài trục (mm).

Tiến hành

Chuẩn bị mẫu thử theo một trong các cách sau:

a. Đóng đầy cẩn thận 3 cốc đựng mẫu thử, tránh hình thành bọt khí. Gạt miệng cốc nếu cần để có bề mặt phẳng của mẫu thử. Bảo quản ở (25 ± 0,5) °C trong 24 h trừ khi có qui định khác.

b. Bảo quản 3 mẫu ở (25 ± 0,5) °C trong 24 h trừ khi có qui định khác. Dùng một dao sắc thích hợp để cắt mẫu thử trong 5 min. Làm đầy 3 cốc đựng mẫu, tránh hình thành bọt khí, gạt miệng cốc nếu cần để có bề mặt phẳng của mẫu thử.

c. Làm nóng chảy 3 mẫu thử và đóng đầy 3 cốc, tránh hình thành bọt khí. Bảo quản ở (25 ± 0,5) °C trong 24 h trừ khi có qui định khác.

Tiến hành đo:

Đặt một cốc chứa mẫu thử đã chuẩn bị như trên lên bệ đỡ ngang của xuyên thấu kế. Đảm bảo bề mặt của cốc thẳng góc với trục thẳng đứng của mũi xuyên. Đưa nhiệt độ của mũi xuyên tới (25 ± 0,5) °C và điều chỉnh vị trí của mũi xuyên sao cho chóp mũi xuyên chạm vào bề mặt mẫu thử. Điều chỉnh thang đo độ đâm xuyên về 0 và ngay lập tức mở chốt thả mũi xuyên rơi tự do trong 5 s. Giữ chắc mũi xuyên tại vị trí đã rơi và đọc chỉ số trên thang đo. Nhắc lại phép thử với 2 cốc chứa mẫu thử còn lại.

Tính kết quả

Đọc độ xuyên trên thang đo chính xác đến 0,1 mm. Tính giá trị trung bình của 3 lần đo. Nếu giá trị mỗi lần đo chênh lệch quá 3 % so với giá trị trung bình thì phải thử lại với 3 lần đo trên 3 cốc khác và tính giá trị trung bình của 6 lần đo và độ lệch chuẩn tương đối.

Hydrocarbon thơm đa vòng

Phương pháp quang phổ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1).

Sử dụng các thuốc thử dùng cho quang phổ tử ngoại.

Dung dịch thử: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 50 ml *hexan (TT)* đã được lắc trước 2 lần với 10 ml *dimethyl sulfoxid (TT)*. Chuyển dung dịch thu được vào bình gạn dung tích 125 ml (bình gạn thứ 1) có nút và khóa mài không dùng vật liệu bôi trơn. Thêm 20 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 (bình gạn thứ 2). Chiết tiếp bình gạn thứ 1 một lần nữa với 20 ml *dimethyl sulfoxid (TT)*, gạn lớp dưới vào bình gạn thứ 2. Thêm 20 ml *hexan (TT)* vào bình gạn thứ 2 và lắc mạnh hỗn hợp trong 1 min. Để yên đến khi hỗn hợp tách thành 2 lớp. Tách lớp dưới và pha loãng thành 50 ml với *dimethyl sulfoxid (TT)*. Đo phổ hấp thụ của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 260 nm đến 420 nm, dùng cóng đo có độ dày 4 cm và mẫu trắng được chuẩn bị bằng cách lắc mạnh 10 ml *dimethyl sulfoxid (TT)* với 25 ml *hexan (TT)* trong 1 min, lấy lớp trong ở dưới.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan *naphthalen (TT)* trong *dimethyl sulfoxid (TT)* để được dung dịch có nồng độ 6,0 mg/L. Đo độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu ở bước sóng cực

https://trungtamthuoc.com/

đại 278 nm, dùng cóng đo có độ dày 4 cm và mẫu trắng là *dimethyl sulfoxid (TT)*.
Độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử tại bất kỳ bước sóng nào trong khoảng bước sóng từ 260 nm đến 420 nm không được lớn hơn độ hấp thụ đo được của dung dịch đối chiếu ở 278 nm.

Tro sulfat
Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 2,0 g chế phẩm.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Tá dược.

Nhãn
Phải ghi điểm nhỏ giọt của chế phẩm.

VASELIN VÀNG
Parafin mềm vàng

Vaselin vàng là một hỗn hợp các hydrocarbon mềm lấy từ dầu mỏ, đã được tinh chế. Chế phẩm có thể chứa chất chống oxi hóa thích hợp.

Tính chất
Khối mềm, nhờn, trong mờ, màu vàng, có huỳnh quang nhẹ dưới ánh sáng ban ngày khi ở trạng thái tan chảy.
Thực tế không tan trong nước, ethanol 96 % và glycerin, khó tan trong methylen clorid.

Định tính
Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:
Nhóm 1: A, B, 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 vaselin vàng chuẩn. Lấy khoảng 2 mg chế phẩm lên 1 đĩa nén natri clorid, trải đều chế phẩm bằng 1 đĩa nén natri clorid khác rồi nhấc 1 đĩa nén ra và tiến hành đo phổ.
B. Điểm nhỏ giọt của chế phẩm trong khoảng 40 °C đến 60 °C và không được chênh lệch quá 5 °C so với giá trị ghi trên nhãn. Xác định điểm nhỏ giọt của chế phẩm theo phương pháp 4, Phụ lục 6.7. Tiến hành đổ đầy chế phẩm vào cốc như sau: Đun nóng chế phẩm ở nhiệt độ 118 °C đến 122 °C, vừa đun vừa khuấy để đảm bảo chế phẩm nóng đều, đồng nhất. Để nguội đến 100 °C đến 107 °C. Làm ấm cốc đựng bằng kim loại ở nhiệt độ 103 °C đến 107 °C trong tủ sấy, lấy cốc ra và đặt trên một đĩa sạch hoặc khay sứ, rót vào vừa đủ một lượng chế phẩm nóng chảy đến đầy cốc. Để nguội cốc trên đĩa hoặc khay trong 30 min, đặt cốc chứa chế phẩm trong cách thủy ở 24 °C đến 26 °C trong 30 đến 40 min. Làm phẳng bề mặt mẫu thử bằng một nhát dao hoặc lưỡi dao cạo, tránh ấn vào chế phẩm trong cốc.
C. Làm tan chảy hoàn toàn 2 g chế phẩm, thêm 2 ml *nước*, 0,2 ml *dung dịch iod 0,05 M (TT)*. Lắc đều, để nguội, lớp trên sẽ có màu tím hồng hoặc nâu.
D. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử Độ trong và màu sắc của dung dịch.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Lấy 12 g chế phẩm, làm tan chảy trên cách thủy. Khối chất lỏng không được đậm màu hơn hỗn hợp gồm 7,6 thể tích dung dịch gốc màu vàng và 2,4 thể tích dung dịch gốc màu đỏ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm
Thêm 20 ml nước sôi vào 10 g chế phẩm và lắc 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 đỏ khi thêm không quá 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*.

Thể chất
100 đến 300.
Phương pháp xác định: Như mô tả trong chuyên luận Vaselin trắng.

Hydrocarbon thơm đa vòng
Phương pháp quang phổ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1).
Sử dụng các thuốc thử dùng cho quang phổ tử ngoại.
Dung dịch thử: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 50 ml *hexan (TT)* đã được lắc trước 2 lần với 10 ml *dimethyl sulfoxid (TT)*. Chuyển dung dịch thu được vào bình gạn dung tích 125 ml (bình gạn thứ 1) có nút và khóa mài. Thêm 20 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 (bình gạn thứ 2). Chiết tiếp bình gạn 1 một lần nữa với 20 ml *dimethyl sulfoxid (TT)*, gạn lớp dưới vào bình gạn thứ 2, thêm 20 ml *hexan (TT)* vào bình gạn thứ 2 và lắc mạnh hỗn hợp trong 1 min. Để yên đến khi hỗn hợp tách thành 2 lớp. Tách lớp dưới và pha loãng thành 50 ml với *dimethyl sulfoxid (TT)*. Đo phổ hấp thụ của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 260 nm đến 420 nm, dùng cóng đo có độ dày 4 cm và mẫu trắng được chuẩn bị bằng cách lắc mạnh 10 ml *dimethyl sulfoxid (TT)* với 25 ml *hexan (TT)* trong 1 min, lấy lớp trong ở dưới.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan *naphthalen (TT)* trong *dimethyl sulfoxid (TT)* để được dung dịch có nồng độ 9,0 mg/L. Đo độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu ở bước sóng cực đại 278 nm, dùng cóng đo có độ dày 4 cm và mẫu trắng là *dimethyl sulfoxid (TT)*.
Độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử tại bất kỳ bước sóng nào trong khoảng bước sóng từ 260 nm đến 420 nm không được lớn hơn độ hấp thụ đo được của dung dịch đối chiếu ở 278 nm.

https://trungtamthuoc.com/

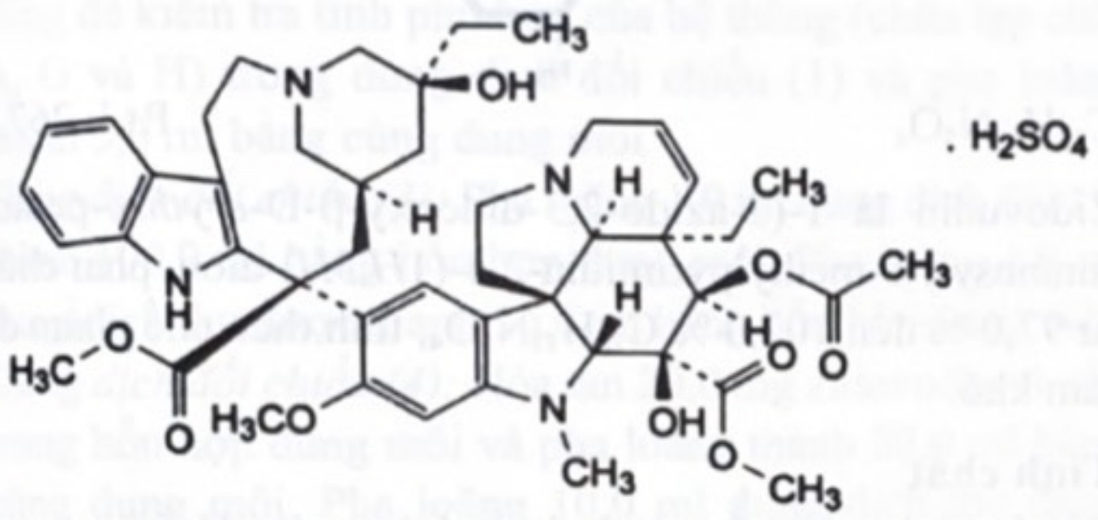
Tro sulfat
Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 2,0 g chế phẩm.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Tá dược.

Nhãn
Phải ghi điểm nhỏ giọt của chế phẩm.

VINCRISTIN SULFAT



. H_2SO_4

$C_{46}H_{56}N_4O_{10}.H_2SO_4$ P.t.l: 923,1

Vincristin sulfat là methyl (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acetyloxy)-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]-6-formyl-5-hydroxy-8-methoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indo-lizino[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.

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).
Giữ các dung dịch trong nước đá trước khi dùng.
Pha động A: Dung dịch *diethylamin (TT)* 1,5 % (tt/tt) được điều chỉnh đến pH 7,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Pha động B: Methanol (TT_1).
Dung dịch thử: Pha loãng 1,0 ml dung dịch S thành 5,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan khoảng 5 mg vincristin sulfat chuẩn (lượng vincristin sulfat có trong một lọ chuẩn) trong 5,0 ml *nước* (dung dịch có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml).
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 1,0 mg vinblastin sulfat chuẩn trong 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1).
Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 20,0 ml bằng *nước*.
Điều kiện sắc ký:
Tiền cột được nhồi pha tĩnh *octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (TT)*.
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt 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 sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 12	38	62
12 - 27	38 → 8	62 → 92

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic vincristin và pic vinblastin ít nhất là 4.
Giới hạn:
Mỗi tạp chất: Diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (2,0 %).
Tổng các tạp chất: Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (5,0 %).
Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,1 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: Methyl (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acetyloxy)-3a-ethyl-9-[(5*R*,7*S*,9*S*)-5-ethyl-5,6-dihydroxy-9-(methoxycarbonyl)-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2H-3,7-methanoazacycloundecino[5,4-b]indol-9-yl]-6-formyl-5-hydroxy-8-methoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-*1H*-indolizino[8,1-cd]carbazol-5carboxylat (3′-hydroxy-VCR).
Tạp chất B: Methyl (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acetyloxy)-3a-ethyl-9-[(5*R*,7*S*,9*S*)-5-ethyl-9-(methoxycarbonyl)-1,4,5,6,7,

https://trungtamthuoc.com/

8,9,10-octahydro-2H-3,7methanoazacycloundecino [5,4-b]indol-9-yl]-6-formyl-5-hydroxy-8-methoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-*1H*-indolizino[8,1-cd] carbazol-5-carboxylat (4′-deoxyvincristin).

Tạp chất C: Methyl (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*S*,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-2H-3,7methanoazacycloundecino[5,4-b]indol-9-yl]-5-hydroxy-8-methoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-*1H*-indolizino[8,1-cd]carbazole-5-carboxylat (N-desmethylvinblastin).

Tạp chất D: Methyl (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-3a-ethyl-9-[(5*S*,7*R*,9*S*)-5-ethyl-5-hydroxy-9-(methoxycarbonyl)-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2H-3,7 methanoazacycloundecino [5,4-b]indol-9-yl]-6-formyl-4,5-dihydroxy-8-methoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-*1H*-indolizino[8,1-cd] carbazol-5carboxylat (deacetylvincristin).

Tạp chất E: Methyl (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-3a-ethyl-9-[(5*S*,7*R*,9*S*)-5-ethyl-5-hydroxy-9-(methoxycarbonyl)-1,4,5,6,7,8,9,10 -octahydro-2H-3,7methanoazacycloundecino[5,4-b]indol-9-yl]-4,5-dihydroxy-8-methoxy-6-methyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-*1H*-indolizino[8,1-cd]carbazol-5carboxylat (deacetylvinblastin).

TạpchấtF:Methyl(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acetyloxy)-3a-ethyl-9-[(1a*S*,11*S*,13*S*,13a*R*)-1a-ethyl-11-(methoxycarbonyl)-1a,4,5,10,11,12,13,13a-octahydro-2*H*-3,13-methano-oxireno [9,10]azacycloundecino[5,4-b]indol-11-yl]-5-hydroxy-8-methoxy-6-methyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-*1H*-indolizino[8,1cd]carbazol-5-carboxylat (leurosin).

Tạp chất G: Methyl (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acetyloxy) -3a-ethyl-9-[(1a*S*,11*S*,13*S*,13a*R*)-1a-ethyl-11-(methoxycarbonyl)-1a,4,5,10,11,12,13,13a-octahydro-2*H*-3,13-methano-oxireno[9,10]azacycloundecino[5,4-b]indol-11-yl]-6-formyl-5-hydroxy-8-methoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-*1H*-indolizino[8,1cd]carbazol-5-carboxylat (formylleurosin).

Tạp chất H: Vinblastin.

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: 1,0 ml/min.
Tính hàm lượng phần trăm của $C_{46}H_{56}N_4O_{10}.H_2SO_4$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_{46}H_{56}N_4O_{10}.H_2SO_4$ trong vincristin sulfat chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng 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 đồ đựng thủy tinh vô khuẩn, đậy thật kín để tránh nhiễm vi khuẩn. Trên nhãn cần ghi rõ chế phẩm là vô khuẩn hay không.

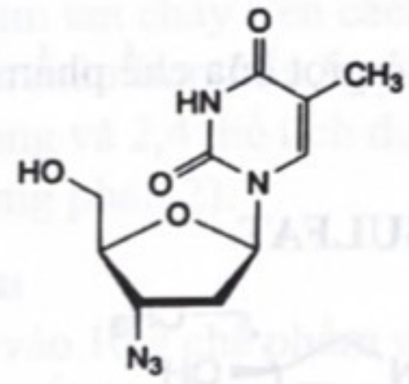
Loại thuốc

Chống ung thư.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

ZIDOVUDIN



$C_{10}H_{13}N_5O_4$ P.t.l: 267,2

Zidovudin là 1-(3-azido-2,3-dideoxy-β-D-*erythro*-pentofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{10}H_{13}N_5O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột đa hình màu trắng hoặc hơi có ánh nâu. Hơi tan trong nước, tan trong ethanol khan, 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 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.
B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử Góc quay cực riêng.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 50 ml *nước,* đun nóng nếu cần thiết. Dung dịch thu được không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu I (Phụ lục 9.2) và màu không đậm hơn màu mẫu VN_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

+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 khan (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi, đo ở 25 °C.

Tạp chất liên quan

A. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động A: Dung dịch *ammoni acetat (TT)* 0,2 % đã được điều chỉnh đến pH 6,8 bằng *acid acetic loãng (TT).*
Pha động B: Acetonitril (TT).

https://trungtamthuoc.com/

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - methanol - dung dịch amoni acetat 0,2 % đã được điều chỉnh đến pH 6,8 bằng acid acetic loãng (4 : 20 : 76).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 ml bằng 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 2 mg *thymin (TT)* (tạp chất C) và 2 mg tạp chất B chuẩn của zidovudin trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng 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 5 mg zidovudin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, G và H) trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5,0 ml bằng 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 20,0 mg zidovudin chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 1 mg tạp chất D chuẩn trong hỗn hợp *acetonitril - methanol - dung dịch ammoni acetat 0,2 % đã được điều chỉnh đến pH 6,8 bằng acid acetic loãng* (4 : 40 : 56) và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi trên.

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 265 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 - 3	95	5
3 - 18	95 → 85	5 → 15
18 - 28	85 → 30	15 → 70
28 - 43	30	70

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (2), (3) và (5).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo zidovudin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A, B, C, G và H. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) để xác định pic của tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối (so với zidovudin có thời gian lưu khoảng 16 min) của tạp chất C khoảng 0,2; tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất H khoảng 0,95; tạp chất B khoảng 1,05; tạp chất G khoảng 1,5; tạp chất D khoảng 2,0.

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 tạp chất H với pic của zidovudin ít nhất là 2,0; độ phân giải giữa pic zidovudin với pic tạp chất B ít nhất là 2,0.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của zidovudin trong dung dịch đối chiếu (3). Nhân diện tích pic của tạp chất C với hệ số hiệu chỉnh là 0,6.

Giới hạn:

Tạp chất G: Không được quá 0,5 %.

Tạp chất A và C: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.

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

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,05 %; bỏ qua pic của tạp chất D và những pic rửa giải sau tạp chất này.

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.

Tạp chất B: 1-(3-cloro-2,3-dideoxy-β-D-*erythro*-pentofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Tạp chất C: 5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (thymin).

Tạp chất D: Triphenylmethanol.

Tạp chất E: 1-(2-deoxy-β-D-*erythro*-pentofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (thymidin).

Tạp chất F: 1-(2-deoxy-β-D-*threo*-pentofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Tạp chất G: 1-[(2*R*,4*S*,5*S*)-4-azido-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl]-3-[(2*S*,3*S*,5*R*)-2-(hydroxymethyl)-5-(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)tetrahydrofuran-3-yl]-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Tạp chất H: Chưa rõ cấu trúc.

Tạp chất J: 1-[3-azido-2,3-dideoxy-5-*O*-(triphenylmethyl)-β-D-*erythro*-pentofuranosyl]-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (trityl zidovudin).

Tạp chất K: 1,1′,1″-(methoxymethanetriyl)tribenzen (methyl trityl ether).

B. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước dùng cho sắc ký - acetonitril (TT_l) (30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,5 mg chế phẩm trong 10 ml *acetonitril (TT_l)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg tạp chất D chuẩn trong *acetonitril (TT_l)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng 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): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 50,0 ml bằng dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-*

https://trungtamthuoc.com/

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: 20 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 10 lần thời gian lưu của zidovudin.
Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất D.
Thời gian lưu tương đối so với zidovudin (thời gian lưu khoảng 1,5 min) của tạp chất D khoảng 2,5.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (3). Độ phân giải giữa pic zidovudin với pic tạp chất D ít nhất là 5,0.
Tính hàm lượng hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của tạp chất D trong dung dịch đối chiếu (2).
Giới hạn:
Từng tạp chất: Không được quá 0,10 %.
Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,05 %. Bỏ qua các pic rửa giải trước pic của tạp chất D.
Tổng tạp chất ở cả 2 phép thử A và B: Không được quá 1,0 %.

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, pha động như mô tả ở phép thử A mục Tạp chất liên quan.
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (4).
Tính hàm lượng phần trăm của zidovidin, $C_{10}H_{13}N_5O_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic zidovudin trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng của $C_{10}H_{13}N_5O_4$ trong zidovudin chuẩn.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Kháng virus.

Chế phẩm
Viên nén, nang, dung dịch uống.

https://trungtamthuoc.com/

Các chuyên luận

DƯỢC LIỆU,

CAO DƯỢC LIỆU, TINH DẦU

Sưu tầm và chia sẻ bởi
Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

https://trungtamthuoc.com/

BÁCH BỘ (Rễ)

Radix Stemonae tuberosae

Rễ đã phơi hoặc sấy khô của cây Bách bộ (*Stemona tuberosa* Lour.), họ Bách bộ (Stemonaceae). Đào lấy rễ củ lúc trời khô ráo, tốt nhất là vào mùa thu khi lá bắt đầu chuyển sang màu vàng, rửa sạch đất cát, cắt bỏ rễ nhỏ ở hai đầu, đem đồ vừa chín (đồ khoảng 1,5 h đến khi cắt ngang củ thấy thịt củ trong, lõi gỗ màu trắng đục), đem phơi, sấy khô ở 50 - 90 °C. Nếu sử dụng ngay thì sau lúc đồ, củ đang mềm, thái lát dày, phơi hoặc sấy khô.

Mô tả

Rễ (còn gọi là củ) hình trụ cong queo, dài 10 cm đến 20 cm, đường kính 1 cm đến 2 cm. Thường để nguyên cả rễ củ hoặc cắt đôi theo chiều ngang. Đầu trên đôi khi còn vết tích của cổ rễ, đầu dưới thuôn nhỏ. Bên ngoài màu vàng nâu nhạt, có nhiều nếp nhăn dọc. Mặt cắt ngang thấy lớp ngoài cùng của vỏ màu màu xám, tiếp theo là lớp thịt củ (mô mềm vỏ) khá dày, màu vàng nhạt đến vàng nâu; lõi gỗ ở giữa màu trắng ngà.

Vi phẫu

Ngoài cùng là lớp bần có chỗ bị rách. Ở rễ củ non vẫn còn biểu bì gồm những tế bào xếp đều đặn, phía ngoài phủ lớp cutin. Lớp mô mềm vỏ (thịt củ) rất dày, chiếm phần lớn vi phẫu gồm các tế bào gần tròn tương đối đều nhau, có thành mỏng. Các tế bào mô mềm vỏ xếp lộn xộn tạo ra những khoảng gian bào nhỏ. Nội bì cấu tạo bởi một lớp tế bào có thành dày hình chữ nhật, xếp đều đặn. Libe-gỗ cấu tạo cấp 1, phân hóa hướng tâm. Bó libe xếp xen kẽ bó gỗ và nằm sát nhau nên giữa chúng không tạo thành những tia ruột. Mô mềm tủy cấu tạo bởi những tế bào to nhỏ không đều, thành mỏng, xếp lộn xộn.

Bột

Quan sát trên kính hiển vi thấy: Mảnh bần màu vàng gồm tế bào hình nhiều cạnh, thành dày. Mảnh mô mềm tế bào hình tròn, hình chữ nhật, thành mỏng, rải rác có tế bào chứa hạt tinh bột hình trái xoan. Hạt tinh bột có rốn và vân khá rõ, rốn lệch tâm, vân đồng tâm. Sợi dài có thành dày, khoang rộng. Mảnh mạch điểm. Rải rác có tinh thể calci oxalat hình cầu gai, hình khối.

Định tính

A. Cân khoảng 2 g bột dược liệu, thấm ẩm bằng *amoniac (TT)*, để yên 20 min. Sau đó thêm 15 ml *cloroform (TT)*, đun trong cách thủy 5 min. Lọc, bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến khô. Hòa tan cắn trong 6 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (TT)*. Lọc, dùng dịch lọc làm các phản ứng sau:

Lấy 1 ml dịch lọc, thêm 1 giọt *thuốc thử Mayer (TT)*, xuất hiện tủa trắng.

Lấy 1 ml dịch lọc, thêm 1 giọt *thuốc thử Bouchardat (TT)*, xuất hiện tủa đỏ nâu.

Lấy 1 ml dịch lọc, thêm 1 giọt *thuốc thử Dragendorff (TT)*, xuất hiện tủa đỏ gạch.

Lấy 1 ml dịch lọc, thêm 1 giọt *dung dịch bão hòa acid picric (TT)*, xuất hiện tủa vàng.

B. Cân 1 g bột dược liệu, thêm 5 ml *nước*, đun sôi, lọc. Lấy 1 ml dịch lọc, thêm 1 ml *thuốc thử Fehling (TT)*, đun sôi sẽ xuất hiện tủa đỏ gạch.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Dicloromethan - ethyl acetat - methanol - amoniac (50 : 45 : 4 : 1).

Dung dịch thử: Cân 2 g bột dược liệu, thấm ẩm bằng *amoniac (TT)*, để yên 30 min, thêm 15 ml *cloroform (TT)*, lắc siêu âm 30 min, lọc. Bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến cắn, hòa cắn trong 1 ml *methanol (TT)*.

Dung dịch chất đối chiếu: Hòa tan tuberostemonin trifluoroacetat trong *methanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ 0,5 mg/ml.

Dung dịch dược liệu đối chiếu: Nếu không có tuberostemonin trifluoroacetat thì dùng 1 g bột Bách bộ (mẫu chuẩn) tiến hành chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 30 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra, để bay hết hơi dung môi ở nhiệt độ phòng. Phun *thuốc thử Dragendorff (TT)*. Quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có ít nhất 3 vết tương đương về vị trí và cùng màu sắc (màu từ đỏ tối đến đỏ hồng) với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đối chiếu, trong đó vết cao nhất có màu đỏ tối, hai vết thấp hơn có màu đỏ hồng hoặc phải có vết tương đương về vị trí và cùng màu sắc (màu đỏ tối) với vết tuberostemonin trifluoroacetat trên sắc ký đồ của dung dịch chất đối chiếu.

Độ ẩm

Không quá 14,0 % (Phụ lục 9.6, 1 g, 100 - 105 °C, 5 h).

Tro toàn phần

Không quá 6,5 % (Phụ lục 9.8).

Tro không tan trong acid

Không quá 2,5 % (Phụ lục 9.7).

Tạp chất

Không quá 1,0 % (Phụ lục 12.11).

Chất chiết được trong dược liệu

Không ít hơn 50,0 % tính theo dược liệu khô kiệt.

Tiến hành theo phương pháp chiết nóng (Phụ lục 12.10), dùng *nước* làm dung môi.

Định lượng

Cân chính xác khoảng 2 g bột dược liệu (qua rây số 355) cho vào bình Soxhlet rồi chiết bằng *methanol (TT)* hoặc

https://trungtamthuoc.com/

ethanol 96 % (TT) cho đến khi hết alcaloid [chiết khoảng 2 h, xác định theo Phụ lục 12.3, dùng 1 giọt *thuốc thử Mayer (TT)*]. Cất thu hồi dung môi. Hòa tan cắn bằng 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 % (TT)*. Lọc lấy dịch acid. Tráng cắn và giấy lọc với khoảng 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 % (TT)* và gộp chung với dịch lọc trên. Kiềm hóa dịch lọc bằng *amoniac (TT)* tới pH 10, chiết với *ether (TT)* 5 lần, 2 lần đầu mỗi lần 15 ml và 3 lần sau mỗi lần 10 ml. Sau đó chiết tiếp bằng *cloroform (TT)* 4 lần, mỗi lần 10 ml. Gộp dịch chiết ether và cloroform. Làm bay hơi trên cách thủy tới khô. Hòa tan cắn với 10,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)*, thêm 5 ml *nước* và 2 giọt *dung dịch đỏ methyl (TT)*, chuẩn độ acid thừa bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Hàm lượng alcaloid toàn phần (X) được tính theo công thức:

$$X\ \% = \frac{(10 - n) \times 3,75}{a}$$

Trong đó:

n là thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đã dùng, tính bằng ml.

a là khối lượng bột dược liệu đem định lượng đã trừ độ ẩm, tính bằng gam.

Dược liệu phải chứa ít nhất 0,50 % alcaloid toàn phần tính theo tuberostemonin LG ($C_{22}H_{33}NO_4$), tính theo dược liệu khô kiệt.

Chế biến

Bách bộ phiến: Lấy Bách bộ khô nguyên củ, rửa sạch, ủ mềm, thái lát dày, phơi hoặc sấy khô.

Bách bộ chích mật ong

Lấy mật ong hòa trong 100 ml nước, khuấy đều, trộn đều với Bách bộ phiến, ủ qua đêm (khoảng 12 h), sau đó sao nhỏ lửa tới khi các phiến có màu nâu nhạt. 1,0 kg Bách bộ phiến dùng 100 g mật ong.

Dược liệu sau khi chế là các lát dày, màu nâu nhạt, sẫm màu hơn Bách bộ phiến, mùi thơm, vị đắng ngọt.

Bách bộ chích rượu

Tẩm rượu sao như hướng dẫn tại Phụ lục 12.20. Cứ 1,0 kg Bách bộ phiến dùng 200 ml rượu.

Dược liệu sau khi chế là các lát dày, màu nâu nhạt, mùi thơm, vị đắng, ngọt.

Bảo quản

Để nơi khô, tránh ẩm, mốc.

Tính vị, quy kinh

Vị ngọt, đắng, tính vi ôn. Vào kinh phế.

Công năng, chủ trị

Nhuận phế, chỉ khái, sát trùng. Chủ trị: Ho, viêm phế quản, ho gà, giun đũa.

Bách bộ tẩm mật còn được dùng trị âm hư, lao khái.

Dùng ngoài trị giun kim, chấy, rận, ghẻ lở, ngứa âm hộ.

Cách dùng, liều lượng

Ngày dùng từ 8 g đến 12 g, dạng thuốc sắc, cao, viên. Thường phối hợp với các vị thuốc khác.

Dùng ngoài: Lấy Bách bộ phiến, lượng thích hợp, nấu lấy nước để rửa hoặc nấu cao để bôi, xoa.

Kiêng kỵ

Tỳ vị hư yếu không dùng.

BẠCH HOA XÀ THIỆT THẢO

Herba Hedyotis diffusae

Toàn cây phơi hay sấy khô của cây Bạch hoa xà thiệt thảo [*Hedyotis diffusa* (Willd.)], họ Cà phê (Rubiaceae). Thu hái vào mùa hạ và mùa thu, lấy toàn cây, loại bỏ tạp chất, rửa sạch, phơi hoặc sấy khô hoặc cắt đoạn, phơi hoặc sấy khô.

Mô tả

Loài cỏ nhỏ. Thường cuộn rối thành bó hoặc được cắt thành các đoạn dài không đều, có màu vàng xám hoặc lục xám. Rễ chính hơi cong, mang nhiều rễ con. Thân mảnh, mang rất nhiều cành ở phần gốc, màu nâu nhạt, tròn ở gốc, thân non có bốn cạnh. Lá nguyên hình mác thuôn, dài khoảng 1,5 cm đến 3,5 cm, rộng 1 mm đến 2 mm, nhọn ở đầu, màu lục xám, dai, gần như không có cuống, lá kèm khía răng cưa ở đỉnh. Hoa mọc đơn độc, hoặc từng đôi ở nách lá, thường rụng. Hoa nhỏ có 4 lá đài hình giáo nhọn, ống đài hình cầu. Tràng gồm 4 cánh hoa, 4 nhị dính ở họng ống tràng. Quả bế, bầu hạ, mang đài bền 4 thùy ở phía trên, hình cầu hơi dẹt ở 2 đầu, bên trong có chứa nhiều hạt nhỏ, có góc cạnh. Chất giòn, dễ gãy. Mùi nhẹ, vị nhạt.

Vi phẫu

Thân: Mặt cắt ngang gần như vuông, các góc hơi tù. Biểu bì gồm một hàng tế bào hình chữ nhật xếp đều đặn, có những tế bào u to thành gai ngắn, mập tầm silic. Mô mềm vỏ gồm 4 đến 5 hàng tế bào thành mỏng xếp lộn xộn; to nhỏ không đều có chứa tinh thể calci oxalat hình kim tụ lại hay rải rác. Vòng libe-gỗ cấp 2 uốn lượn theo hình dạng của mặt cắt, có các mạch gỗ to. Mô mềm ruột cấu tạo bởi các tế bào hình tròn, thành mỏng, gồm khoảng 3 đến 4 hàng tế bào; trong cùng là khuyết tế bào.

Lá: Biểu bì trên gồm một lớp tế bào hình chữ nhật to, biểu bì dưới gồm một lớp tế bào nhỏ hơn, cả hai đều có các u lồi tầm silic. Mô mềm giậu gồm nhiều lớp tế bào xếp sát biểu bì trên. Mô mềm tế bào thành mỏng, có tế bào chứa tinh thể calci oxalat hình kim. Bó libe-gỗ ở gân lá xếp thành hình vòng cung ở giữa lá.

Bột

Bột có màu nâu. Quan sát trên kính hiển vi thấy: Mảnh biểu bì tế bào không màu thành mỏng, mang lỗ khí kiểu

https://trungtamthuoc.com/

song bào, tinh thể calci oxalat hình kim nằm riêng lẻ hay tụ thành từng bó. Có thể thấy mảnh biểu bì có các u lồi tầm silic. Sợi có thành dày. Mảnh mạch xoắn, mạch điểm.

Định tính

Có thể chọn định tính A hoặc B như sau:

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: *Ethyl acetat - acid acetic - acid formic - nước* (100 : 11 : 11 : 26).

Dung dịch thử: Lấy 1 g bột thô dược liệu, thêm 20 ml *methanol (TT)*, đun sôi hồi lưu trên cách thủy 1 h, lọc. Cô dịch lọc trên cách thủy đến cạn. Hòa cắn trong 1 ml *methanol (TT)*.

Dung dịch dược liệu đối chiếu: Lấy 1 g bột thô Bạch hoa xà thiệt thảo (mẫu chuẩn) chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 6 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 10 - 12 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, sấy ở 110 °C trong 5 min, phun dung dịch *2-aminoethyl diphenylborinat (TT)* 1 % trong *methanol (TT)*, sau đó phun ngay dung dịch *polyethylen glycol 400 (TT)* có nồng độ 5 % trong *methanol (TT)*, để khô trong không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết (ít khi nhiều hơn 4 vết màu vàng) cùng màu sắc và tương đương về vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đối chiếu.

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi khai triển: *Ethyl acetat - methanol - nước* (8 : 2 : 1).

Dung dịch thử: Lấy 1 g bột thô dược liệu, thêm 10 ml *methanol (TT)*, siêu âm (400 W) hỗn hợp trong 30 min. Lọc.

Dung dịch chất đối chiếu: Hòa tan asperulosid chuẩn trong *methanol (TT)* để được dung dịch nồng độ 1 mg/ml.

Dung dịch dược liệu đối chiếu: Nếu không có chất đối chiếu ở trên, lấy 1 g bột thô Bạch hoa xà thiệt thảo (mẫu chuẩn), tiến hành chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl dung dịch chất đối chiếu hoặc 20 µl dung dịch dược liệu đối chiếu và 20 µl dung dịch thử. Bão hòa dung môi trong bình sắc ký 15 min trước khi triển khai sắc ký. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 8 - 10 cm, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng, phun hỗn hợp *acid sulfuric - ethanol* (10 : 90), sấy ở 105 °C đến khi các vết hiện rõ (7 min).

Quan sát dưới ánh sáng thường, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với vết của asperulosid trên sắc ký đồ của dung dịch chất đối chiếu và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có 2 vết phát quang màu xanh nước biển ở vị trí thấp hơn vết tương ứng với vết của asperulosid trên sắc ký đồ của dung dịch chất đối chiếu.

Hoặc quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết tương tự về màu sắc và vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đối chiếu.

Độ ẩm

Không quá 13,0 % (Phụ lục 9.6, 1 g, 105 °C, 5 h).

Tro toàn phần

Không quá 13,0 % (Phụ lục 9.8).

Tạp chất

Không quá 2,0 % (Phụ lục 12.11).

Chất chiết được trong dược liệu

Không ít hơn 8,0 % tính theo dược liệu khô kiệt.

Tiến hành theo phương pháp chiết nóng (Phụ lục 12.10), dùng *ethanol 96 % (TT)* làm dung môi.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh mốc mọt.

Tính vị, quy kinh

Vị ngọt, đắng, tính hàn. Vào các kinh can, vị, đại trường, tiểu trường.

Công năng, chủ trị

Thanh nhiệt giải độc, lợi niệu thông lâm, tiêu ung tán kết.

Chủ trị: Ho, hen xuyễn do phế thực nhiệt, viêm amidan, viêm họng cấp; lâm lậu do bàng quang thấp nhiệt; dương hoàng (viêm gan cấp tính); mụn nhọt ung bướu, sang chấn, rắn độc cắn.

Cách dùng, liều lượng

Ngày dùng từ 20 g đến 40 g dược liệu khô, hoặc từ 60 g đến 160 g dược liệu tươi, thường phối hợp với các vị thuốc khác.

Dùng ngoài: Lấy dược liệu dạng tươi, lượng thích hợp, giã nát đắp tại chỗ.

Kiêng kỵ

Không dùng cho phụ nữ có thai.

BÁN HẠ NAM

Rhizoma Typhonii trilobati

Củ chóc, Củ chóc chuột

Thân rễ già (thường gọi là củ) của cây Chóc chuột [*Typhonium trilobatum* (L.) Schott, syn. *Arum trilobatum* L.], họ Ráy (Araceae) được sơ chế thành phiến khô. Thu hoạch thân rễ vào mùa thu, khi lá vàng úa sắp tàn lụi. Đào lấy củ, rửa sạch, cắt bỏ rễ con, cạo bỏ vỏ ngoài hoặc đồ

https://trungtamthuoc.com/

thành đống và ủ khoảng 7 đến 10 ngày đến khi vỏ ngoài mềm nát, chà sát cho tróc hết lớp vỏ ngoài, đem thái lát để chế Tiên bán hạ hoặc đem đồ đến khi củ chín đều (không còn nhân trắng đục), thái phiến dày 0,2 cm đến 0,5 cm, phơi hoặc sấy khô. Bán hạ nam có chất độc và ngứa, phải chế biến mới được dùng làm thuốc.

Mô tả

Phiến có hình tròn, hình trứng, hình bầu dục dài, đường kính thường là 0,5 cm đến 3 cm, ít khi đến 4 cm; dày 0,1 cm đến 0,3 cm; màu trắng đục, trắng ngà hay vàng nhạt. Xung quanh phiến còn ít vỏ mỏng và vết tích sẹo của rễ con. Thể chất chắc, khô cứng, giòn, dễ bẻ gãy. Vị nhạt, gây tê lưỡi, ngứa.

Vi phẫu

Lớp bần gồm nhiều lớp tế bào hình chữ nhật, dài 50 µm đến 80 µm, rộng 10 µm đến 15 µm. Lớp ngoài thường bị bong tróc ra (ở thân rễ chưa chế biến). Mô mềm gồm những tế bào hình cầu, đa giác, thành mỏng, méo mó, đường kính 50 µm đến 120 µm. Trong mô mềm có các tế bào chứa nhiều hạt tinh bột, các bó tinh thể calci oxalat hình kim, các tế bào chứa chất nhày. Các bó libe-gỗ nằm rải rác trong mô mềm, các bó phía trong thường lớn hơn phía ngoài, thành của các mạch gỗ ít hóa gỗ.

Bột

Màu trắng ngà hay nâu nhạt. Vị nhạt, gây tê lưỡi. Quan sát trên kính hiển vi thấy: Nhiều hạt tinh bột tròn, hình chuông, hình bầu dục, hình nhiều cạnh, đứng riêng lẻ hay kép đôi, kép ba, ít khi kép 4 hoặc kép 5 đường kính từ 5 µm đến 25 µm, rốn hình vạch hơi cong. Tinh thể calci oxalat hình kim riêng lẻ hay hợp thành bó, dài 35 µm đến 40 µm. Mảnh mạch vòng, mạch xoắn đường kính 15 µm đến 18 µm. Chất tiết màu vàng nâu, nâu đen.

Định tính

A. Cân 3 g bột thô dược liệu trong bình nón nút mài, thấm ẩm bằng 3 ml *dung dịch amoniac 10 % (TT)*, để 30 min. Thêm 8 ml *cloroform (TT)*, ngâm trong 4 h (thỉnh thoảng lắc nhẹ). Gạn, lọc lấy dịch cloroform. Cô trên cách thủy đến cắn. Hòa tan cắn trong 5 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)*. Dùng dung dịch này chia vào 3 ống nghiệm để làm các phản ứng sau:

Ống 1: Thêm 2 giọt *thuốc thử Bouchardat (TT)*, xuất hiện tủa nâu đỏ.

Ống 2: Thêm 2 giọt *thuốc thử Mayer (TT)*, xuất hiện tủa trắng.

Ống 3: Thêm 2 giọt *thuốc thử Dragendorff (TT)*, xuất hiện tủa vàng cam.

B. Cân 5 g bột thô dược liệu, nghiền với 10 ml nước nóng. Thêm 30 ml *ethanol 75 % (TT)*, ngâm 12 h. Lọc lấy dịch. Cô trên cách thủy đến khi còn khoảng 3 ml. Lấy 0,5 ml dịch chiết trên vào ống nghiệm, thêm 5 giọt dung dịch *ninhydrin (TT)* 0,1 % trong *aceton (TT)*, đun sôi nhẹ trong khoảng 2 min. Dịch thử dần chuyển màu sang tím hồng, xanh tím.

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *n-Butanol - acid acetic - nước* (4 : 1 : 5).

Dung dịch thử: Lấy khoảng 10 g bột thô dược liệu cho vào bình nón nút mài, thấm ẩm bằng 3 ml *dung dịch amoniac 10 % (TT)*, để 30 min. Thêm 30 ml *cloroform (TT)*, ngâm trong 4 h (thỉnh thoảng lắc nhẹ). Gạn, lọc lấy dịch cloroform. Cô trên cách thủy đến khi còn khoảng 1 ml, dùng làm dịch chấm sắc ký.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 10 g bột Bán hạ nam (mẫu chuẩn), chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí ở nhiệt độ phòng, phun dung dịch *vanilin (TT)* 1 % trong *ethanol 96 % (TT)*. Sấy bản mỏng ở 105 °C đến khi các vết hiện rõ. Quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ ẩm

Không quá 12,0 % (Phụ lục 9.6, 1 g, 100 °C, 5 h).

Tro toàn phần

Không quá 10,0 % (Phụ lục 9.8).

Tro không tan trong acid

Không quá 1,5 % (Phụ lục 9.7).

Tạp chất

Không quá 1,0 % (Phụ lục 12.11).

Tỷ lệ vụn nát

Không quá 1,0 % (Phụ lục 12.12).

Kim loại nặng

Không quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8, phương pháp 3). Dùng 1 g dược liệu để thử và 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Chế biến

Bán hạ nam chế gừng *(khương bán hạ)*

Công thức:

Bán hạ nam phiến	1000 g
Phèn chua (bột)	100 g
Gừng tươi	100 g

Nước vo gạo vừa đủ.

Tiến hành: Lấy 1 kg gạo, vo lấy 3 L dịch nước. Ngâm phiến bán hạ trong 2 ngày, mỗi ngày thay nước một lần. Gạn bỏ dịch ngâm, rửa nhẹ bằng nước sạch đến khi hết nước đục trắng.

https://trungtamthuoc.com/

Hòa tan phèn chua trong 3 L nước sạch. Ngâm bán hạ tiếp trong 2 ngày đêm đến khi không còn đốm trắng (nhân trắng đục). Vớt ra, rửa sạch, phơi khô.

Gừng tươi, giã nát, thêm 100 ml nước sạch, nghiền kỹ, ép lấy dịch. Làm 2 lần như vậy. Trộn đều dịch gừng, tẩm vào bán hạ phiến ở trên, ủ 2 h đến 3 h, thỉnh thoảng đảo cho dịch nước gừng thấm đều. Sau đó sao đến khi phiến bán hạ chuyển sang màu vàng đậm. Khương bán hạ có tác dụng trị ho có đờm, tiêu thực, giáng khí, trị đầy hơi chướng bụng.

Cảm quan của vị thuốc: Phiến tròn hoặc mảnh vụn, kích thước không nhỏ hơn 0,2 cm. Thể chất khô giòn, màu vàng đậm đến nâu, cạnh phiến cháy. Mùi thơm đặc trưng của gừng. Vị cay nhẹ, không ngứa.

Định tính: Lấy 5 g bột thô dược liệu đã chế, nghiền với 10 ml *nước* nóng. Thêm 30 ml *ethanol 75 % (TT)*, ngâm 12 h. Lọc lấy dịch chiết. Cô trên cách thủy đến khi còn khoảng 3 ml. Lấy 0,5 ml dịch chiết trên vào ống nghiệm, thêm 5 giọt dung dịch *ninhydrin (TT)* 0,1 % trong *aceton (TT)*, đun sôi nhẹ trong khoảng 2 min. Dung dịch trong ống nghiệm không chuyển màu.

Tiên bán hạ: Lấy củ đã làm sạch vỏ đen bên ngoài đem thái lát, thêm cam thảo, bồ kết (1 kg bán hạ nam dùng 0,1 kg cam thảo, 0,1 kg bồ kết), đổ ngập nước, đun đến khi gần cạn và các lát bán hạ nam trong là được (nếu còn đốm trắng thì thêm nước và đun tiếp), vớt ra phơi hoặc sấy khô. Tiên bán hạ chủ yếu trị thương hàn, ẩu thổ.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, để nơi khô, tránh mốc mọt.

Tính, vị, quy kinh

Vị cay, tính ôn. Vào các kinh tỳ, vị, phế.

Công năng, chủ trị

Hóa đàm táo thấp, giáng nghịch chỉ nôn, giáng khí chỉ ho.

Chủ trị: Nôn, buồn nôn, đầy chướng bụng; ho đờm nhiều; trừ thấp trệ ở người béo bệu.

Cách dùng, liều lượng

Dạng thuốc sắc phối hợp với vị thuốc khác.

Ngày dùng từ 4 g đến 12 g dược liệu đã chế biến.

Dùng cho phụ nữ có thai phải phối hợp với Hoàng cầm, Bạch truật.

Kiêng kỵ

Cơ thể yếu, bệnh nặng khi dùng cần cân nhắc.

Phản nghịch Ô đầu. Thuốc kỵ Ba đậu, đan sâm.

Không nên dùng cho người âm hư, ho khan, khạc máu.

Thận trọng khi dùng cho người mang thai.

CAO KHÔ LÁ BẠCH QUẢ

Etractum Folium Ginkgo Siccusum

Cao khô lá bạch quả được bào chế từ lá cây Bạch quả (*Ginkgo biloba* L.), họ Bạch quả (Ginkgoaceae) theo phương pháp thích hợp để cao khô có hàm lượng hoạt chất ổn định.

Cao khô phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Cao thuốc" (Phụ lục 1.1) và các yêu cầu sau đây:

Mô tả

Bột hoặc khối bở dễ vụn nát, có màu nâu vàng nhạt hoặc nâu đậm. Vị hơi đắng.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254} (5 - 10 µm).

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - nước - acid acetic băng - acid formic (67,5 : 17,5 : 7,5 : 7,5).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan lần lượt các chất đối chiếu trong *methanol (TT)* để được dung dịch có chứa 0,15 mg/ml rutin, 0,05 mg/ml acid clorogenic.

Dung dịch thử: Hòa tan cao khô trong hỗn hợp *methanol - nước* (4 : 1) để có dung dịch chứa 2 mg cao khô trong 1 ml.

Thuốc thử 1: Dung dịch *2-aminoethyl diphenylborinat (TT)* trong *methanol (TT)* có nồng độ 5 mg/ml.

Thuốc thử 2: Dung dịch *polyethylen glycol 400 (TT)* trong *ethanol 96 % (TT)* có nồng độ 50 mg/ml.

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt 20 µl mỗi dung dịch trên thành vạch lên bản mỏng, để khô vạch chấm. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 17 cm, lấy bản mỏng ra, sấy khô ở 105 °C trong 5 min. Ngay sau khi lấy bản mỏng còn nóng ra, phun thuốc thử 1, tiếp tục phun thuốc thử 2. Để khô trong không khí khoảng 30 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với vết rutin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Ngoài ra, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho các vết như sau:

– Vài vết bên dưới vết của rutin có huỳnh quang màu nâu vàng và xanh lá.

– Một hoặc hai vết có huỳnh quang màu xanh lá nằm giữa vết của rutin và vị trí tương ứng với vị trí vết acid clorogenic trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

– Các vết nằm trên vị trí của vết tương ứng với vị trí vết acid clorogenic trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu lần lượt từ dưới lên trên như sau: 01 vết phát huỳnh quang mạnh màu xanh dương nhạt hoặc đôi khi vết này bị chồng phủ bởi vết có huỳnh quang màu nâu lục nằm ngay gần vị trí của vết acid clorogenic, 01 vết phát huỳnh quang màu xanh lá, 01 vết phát huỳnh quang màu nâu, vài vết có màu yếu.

B. Trong phần Định lượng flavonol glycosid toàn phần,

https://trungtamthuoc.com/

trên sắc ký đồ của dung dịch thử thời gian lưu của các pic quercetin, isorhamnetin và kaempferol phải tương ứng với thời gian lưu của các chất đó trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tỷ lệ diện tích pic của kaempferol và quercetin không nhỏ hơn 0,7 và tỷ lệ diện tích pic của isorhamnetin và quercetin không nhỏ hơn 0,1.

Độ ẩm

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6, 1,0 g, 105 °C, 2 h).

Giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6)

Tổng số vi khuẩn hiếu khí: Không quá 10^4 CFU/g;

Tổng số nấm: Không quá 10^3 CFU/g;

Không được có *Salmonella* và *Escherichia coli* trong 10 g.

Giới hạn rutin và quercetin

Không được quá 4 % đối với rutin và 0,5 % đối với quercetin.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch *acid formic (TT)* 0,1 % trong *nước*.

Pha động B: *Acetonitril (TT)*.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 0,1 g cao khô vào bình định mức dung tích 10 ml, thêm 7 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm trong 15 min để hòa tan. Để nguội, bổ sung *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan rutin chuẩn và quercetin chuẩn trong *methanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 0,4 mg/ml đối với rutin và 0,05 mg/ml đối với quercetin.

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.

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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	90 → 64	10 → 36
40 - 45	64 → 0	36 → 100
45 - 50	0	100
50 - 51	0 → 90	100 → 10
51 - 60	90	10

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn (thời gian lưu tương đối của rutin là 1,0 và của quercetin khoảng 1,8). Số đĩa lý thuyết của cột không được ít hơn 15 000 tính theo pic rutin và không được ít hơn 20 000 tính theo pic quercetin. Hệ số đối xứng của pic rutin phải từ 0,8 - 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic rutin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được quá 2,0 %.

Ghi chú: Nếu hình dạng pic trên sắc ký đồ không đạt yêu cầu về hệ số đối xứng thì rửa cột bằng hỗn hợp *acetonitril - nước* (9 : 1) với tốc độ dòng 1,0 ml/min trong 30 min hoặc sử dụng cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) loại end-capped.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch chuẩn để xác định pic của rutin và quercetin trên sắc ký đồ của dung dịch thử. Tính hàm lượng rutin và quercetin trong cao khô dựa vào diện tích pic rutin và quercetin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{27}H_{30}O_{16}$ trong rutin chuẩn, hàm lượng $C_{15}H_{10}O_7$ trong quercetin chuẩn.

Giới hạn acid ginkgolic toàn phần

Không được quá 5 phần triệu.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Pha loãng 0,1 ml *acid trifluoroacetic (TT)* thành 1000,0 ml bằng *nước*.

Pha động B: Pha loãng 0,1 ml *acid trifluoroacetic (TT)* thành 1000,0 ml bằng *acetonitril (TT)*.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 0,5 g cao khô vào bình định mức dung tích 10 ml, thêm 8 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm trong 15 min. Để nguội, bổ sung *methanol (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan acid ginkgolic toàn phần chuẩn trong *methanol (TT)* để được dung dịch chuẩn có nồng độ chính xác khoảng 0,2 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm) (có thể dùng loại end-capped nếu không đạt yêu cầu hệ số đối xứng của các pic).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Nhiệt độ cột: 35 °C.

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	25 → 10	75 → 90
30 - 35	10	90
35 - 36	10 → 25	90 → 75
36 - 45	25	75

Dựa vào sắc ký đồ được cung cấp kèm theo acid ginkgolic toàn phần chuẩn và sắc ký đồ thu được của dung dịch thử xác định các pic acid ginkgolic C13, C15 và C17.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Độ phân giải của hai pic acid ginkgolic C13 và C15 không được dưới 2,0. Hệ số đối xứng đối với

https://trungtamthuoc.com/

mỗi pic acid ginkgolic C13, C15 và C17 phải từ 0,8 - 2,0. Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng acid ginkgolic toàn phần theo phần triệu X (ppm) trong cao khô theo acid ginkgolic C17 theo công thức sau đây:

$$X\ (ppm) = (A_1 \times C \times 10)/(A_2 \times m_1)$$

Trong đó:

A_1 là tổng diện tích pic của các acid ginkgolic C13, C15 và C17 trên sắc ký đồ của dung dịch thử.

A_2 là diện tích pic acid ginkgolic C17 trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

m_1 là khối lượng của cao khô dùng để chuẩn bị dung dịch thử (g).

C là nồng độ của acid ginkgolic C17 trong dung dịch chuẩn (µg/ml).

Định lượng

Flavonol glycosid toàn phần

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - nước - acid phosphoric (100 : 100 : 1).

Dung môi chiết: Ethanol 96 % - nước - acid hydrocloric (25 : 10 : 4).

Dung dịch chuẩn A: Dung dịch quercetin chuẩn trong *methanol (TT)* có nồng độ 0,125 mg/ml.

Dung dịch chuẩn B: Dung dịch kaempferol chuẩn trong *methanol (TT)* có nồng độ 0,125 mg/ml.

Dung dịch chuẩn C: Dung dịch isorhamnetin chuẩn trong *methanol (TT)* có nồng độ 0,03 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 0,3 g cao khô cho vào bình dung tích 250 ml lắp được với ống sinh hàn, thêm 78 ml dung môi chiết. Đun hồi lưu trong cách thủy trong 135 min (dung dịch chuyển thành màu đỏ đậm. Màu của dung dịch không phải là chỉ thị cho phản ứng xảy ra hoàn toàn). Để nguội đến nhiệt độ phòng. Chuyển toàn bộ hỗn hợp vào bình định mức 100 ml, pha loãng bằng *nước* tới vạch, lắc đều, lọc, dùng dịch lọc làm 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 370 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 A, B và C. Thời gian lưu tương đối của các pic quercetin, kaempferol, isorhamnetin lần lượt là 1,0, 1,8 và 2,0.

Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn A, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic quercetin của 5 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng của mỗi flavonol glucosid trong cao khô (X %) theo công thức sau đây:

$$X\ (\%) = (Ru/Rs) \times (Cs/W) \times F \times 10$$

Trong đó:

Ru là diện tích pic của quercetin hoặc kaempferol hoặc isorhamnetin trên sắc ký đồ của dung dịch thử.

Rs là diện tích pic của quercetin hoặc kaempferol hoặc isorhamnetin trên sắc ký đồ của các dung dịch chuẩn tương ứng.

Cs là nồng độ của quercetin hoặc kaempferol hoặc isorhamnetin trong các dung dịch chuẩn (mg/ml).

W là lượng cân cao khô dùng để chuẩn bị dung dịch thử (g).

F là hệ số chuyển đổi thành flavonol glucosid tính theo khối lượng phân tử trung bình là 756,7: đối với quercetin là 2,504; đối với kaempferol là 2,588 và đối với isorhamnetin là 2,437.

Tính hàm lượng flavonoid toàn phần theo tổng các flavonol glycosid.

Hàm lượng flavonoid toàn phần tính theo flavonol glycosid (P.t.l = 756,7) phải từ 22,0 % đến 27,0 % tính theo cao khô kiệt.

Các terpen lacton

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung môi pha loãng: *Methanol - nước* (1 : 1).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,19 g *dinatri hydrophosphat dihydrat (TT)* và 8,25 g *kali dihydrophosphat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 5,8 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha động: *Methanol* và *nước*.

Các dung dịch chuẩn: Chuẩn bị 5 dung dịch chuẩn có nồng độ mỗi terpen lacton từ 5 - 500 µg/ml bằng cách hòa tan ginkgo terpen lacton chuẩn trong dung môi pha loãng và tính nồng độ mỗi terpen lacton theo hàm lượng ghi trên nhãn, lắc siêu âm để hòa tan nếu cần. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 120 mg cao khô, chuyển vào cốc có mỏ dung tích 25 ml, thêm 10 ml dung dịch đệm, siêu âm trong 5 min. Chuyển toàn bộ dung dịch thu được vào một cột thủy tinh dùng cho sắc ký đã được nhồi đầy đất silic (Kieselguhr dùng cho sắc ký) có khả năng giữ được khoảng 20 ml pha lỏng. Rửa cốc có mỏ hai lần, mỗi lần với 5 ml dung dịch đệm và chuyển dịch rửa vào cột thủy tinh (tổng lượng dịch cho vào cột thủy tinh không vượt quá khả năng lưu giữ 20 ml của cột). Để dịch thấm vào pha tĩnh trong 15 min, rửa giải bằng 100 ml *ethyl acetat (TT)*, thu lấy dịch rửa giải và bay hơi trong cách thủy ở nhiệt độ 50 °C đến khô. Hòa tan cắn trong 20,0 ml dung môi pha loãng.

Điều kiện sắc ký:

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

https://trungtamthuoc.com/

Nhiệt độ cột: 25 °C ± 1 °C.
Detector tán xạ ánh sáng bay hơi. Điều chỉnh detector để đạt được tỷ số tín hiệu trên nhiễu là tốt nhất theo khuyến cáo của nhà sản xuất.
Tốc độ dòng: 1 ml/min.
Thể tích tiêm: 15 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Nước (% tt/tt)	Methanol (% tt/tt)
0 → 23	75 → 52	25 → 48
23 → 28	52	48
28 → 30	52 → 25	48 → 75
30 → 35	25 → 10	75 → 90
35 → 40	10 → 75	90 → 25
40 → 50	75	25

Tiến hành sắc ký lần lượt với các dung dịch chuẩn. Xác định các pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn bằng cách so sánh với sắc ký đồ cung cấp kèm theo ginkgo terpen lacton chuẩn. Vẽ đồ thị tương quan giữa logarit của nồng độ (mg/ml) và logarit của diện tích pic của từng chất.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ thu được từ các dung dịch chuẩn phải tương tự sắc ký đồ cung cấp kèm theo ginkgo terpen lacton chuẩn. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic bilobalid không được lớn hơn 2,0 %. Hệ số tương quan của đường hồi qui được lập từ kết quả phân tích các dung dịch chuẩn không được nhỏ hơn 0,995.
Từ đồ thị thu được, xác định nồng độ (C) của mỗi terpen lacton trong dung dịch thử. Tính hàm lượng phần trăm (X %) của mỗi terpen lacton là bilobalid ($C_{15}H_{18}O_8$), ginkgolid A ($C_{20}H_{24}O_9$), ginkgolid B ($C_{20}H_{24}O_{10}$), ginkgolid C ($C_{20}H_{24}O_{11}$) trong cao khô theo công thức sau:

$$X(\%) = (C/W) \times 2000$$

Trong đó:
C là nồng độ của mỗi terpen lacton trong dung dịch thử (mg/ml).
W là lượng cân cao khô đã dùng để chuẩn bị dung dịch thử (mg).
Tính hàm lượng terpen lacton toàn phần bằng tổng hàm lượng mỗi terpen lacton được tính ở trên, tính theo cao khô kiệt.
Hàm lượng terpen lacton toàn phần trong cao khô: 5,4 % - 12,0 %.
Hàm lượng bilobalid: 2,6 % - 5,8 %.
Tổng hàm lượng ginkgolid A ($C_{20}H_{24}O_9$), ginkgolid B ($C_{20}H_{24}O_{10}$), ginkgolid C ($C_{20}H_{24}O_{11}$): 2,8 % - 6,2 %.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, chống ẩm, ở nhiệt độ phòng.

CỎ SỮA LÁ LỚN
Herba Euphorbiae hirtae

Toàn cây tươi hoặc đã phơi hay sấy khô của cây cỏ sữa lá lớn (*Euphorbia hirta* L.), họ Thầu dầu (Euphorbiaceae). Thu hái vào cuối mùa hạ đến đầu mùa thu, khi cây bắt đầu có hoa. Nhổ cả cây, loại bỏ tạp chất, rửa sạch, dùng tươi hoặc phơi hay sấy khô.

Mô tả
Dược liệu tươi: Cây thảo, sống một năm, thường mọc thẳng đứng, cao từ 20 - 40 cm, phân nhánh ít. Rễ dạng cọc, hơi phân nhánh. Thân chính và nhánh đều hình trụ, có nhiều đốt, đường kính 2 - 3 mm, thường có màu nâu tía hay vàng ngà, phủ lông dày. Lá mọc đối, phiến lá màu xanh lục hay nâu tía nhạt, hình bầu dục hoặc hình mác, dài 2 - 3 cm, rộng 1,2 - 2 cm, gốc lệch, đầu nhọn, mép có răng cưa, mặt dưới phủ lông dày, gân chính và hai gân bên rõ. Lá kèm nhỏ. Cụm hoa gần hình cầu, mọc ở kẽ lá, gồm nhiều hoa, tổng bao hình chuông, có lông ở mặt ngoài, có 4 tuyến, đầu của tổng bao xẻ 5 thùy tam giác nhọn. Nhị 5. Bầu có lông, núm nhụy xẻ 3. Quả nang, gần tròn, đường kính khoảng 1,5 mm. Hạt nhỏ, vỏ nhăn nheo. Toàn cây tươi có nhựa mủ màu trắng, dính.
Dược liệu khô: Các đoạn thân có vài đốt hoặc mang rễ dạng cọc hơi phân nhánh và phần lá hoa quả nhỏ bị rụng khỏi cành. Đoạn thân hình trụ, đường kính 1 - 3 mm, bên ngoài màu vàng ngà, điểm nối các đốt màu nâu sẫm. Lá nguyên có phiến lá hình mác - thuôn, elip dài, hoặc hình trứng - mác, dài 1 - 3 cm, rộng 0,5 - 1,5 cm, màu nâu, mép lá răng cưa nhỏ, gân chính và hai gân bên nổi rõ. Cụm hoa gần hình cầu, gồm nhiều hoa nhỏ. Quả nang 3 góc, có nhiều lông ngắn, mịn. Mùi thơm nhẹ, vị hơi chát.

Vi phẫu
Thân: Mặt cắt thân hình gần tròn, từ ngoài vào trong có: Biểu bì gồm một lớp tế bào hình trứng xếp đều đặn mang lông che chở đa bào. Lông che chở đa bào gồm 3 - 4 tế bào, thành nhẵn, đầu nhọn. Mô mềm vỏ gồm 5 - 6 hàng tế bào hình trứng, xếp tương đối đều đặn thành các vòng tròn đồng tâm. Các bó sợi xếp rải rác không liên tục nằm sát libe. Các bó libe-gỗ xếp sát nhau tạo thành vòng hướng tâm, mỗi bó gồm libe ở phía ngoài, gỗ ở phía trong và được ngăn cách với libe bởi tầng phát sinh libe-gỗ. Mô mềm ruột chiếm phần lớn tiết diện thân, gồm các tế bào thành mỏng, hình gần tròn, càng vào trong các tế bào có kích thước càng lớn.
Gân lá: Mặt trên hơi lõm, mặt dưới lồi. Biểu bì trên và dưới gồm một hàng tế bào hình trứng xếp đều đặn, mang lông che chở. Lông che chở đa bào gồm 4 - 5 tế bào, thành nhẵn. Mô mềm gồm 4 - 5 hàng tế bào hình gần tròn, kích thước không đều, xếp lộn xộn. Gân lá có 1 - 2 bó libe-gỗ hình cung, libe ở phía ngoài, gỗ ở trong, rải rác trong libe

https://trungtamthuoc.com/

có các tế bào chứa chất tiết màu nâu tập trung nhiều ở phía sát mô mềm.

Phiến lá: Biểu bì trên và dưới gồm 1 hàng tế bào hình chữ nhật xếp đều đặn và mang lông che chở đa bào. Mô giậu gồm một hàng tế bào xếp tương đối đều đặn nằm sát biểu bì trên. Mô mềm gồm 2 - 3 hàng tế bào kích thước không đều, xếp lộn xộn. Bó gân phụ nằm rải rác, có cấu trúc tương tự bó gân chính nhưng ít libe gỗ hơn và được bao quanh bởi một vòng tế bào mô mềm có kích thước lớn.

Bột (đối với dược liệu khô)

Bột màu xanh nhạt, không mùi, vị hơi đắng. Quan sát trên kính hiển vi thấy: Lông che chở đa bào gồm 4 - 5 tế bào, thành nhẵn. Mảnh biểu bì mang lỗ khí kiểu song bào hoặc hỗn bào. Mảnh mô mềm chứa tinh bột, các hạt tinh bột hình tròn, hình chuông hoặc hình trứng, rốn hạt hình vạch hoặc hơi phân nhánh, vân tăng trưởng không rõ. Các mảnh mạch xoắn, mạch điểm. Hạt phấn hoa hình bầu dục hoặc gần tròn, màu vàng nhạt (nếu có).

Định tính

A. Cân khoảng 2 g bột dược liệu khô cho vào bình nón dung tích 100 ml. Thêm 20 ml *ethanol 90 % (TT),* đun trên cách thuỷ sôi trong 10 min, lọc nóng. Dịch lọc thu được đem cô trên cách thủy cho bay hết dung môi. Cắn thu được hòa trong 10 ml *nước cất (TT)* đun sôi, lọc nóng. Dịch lọc thu được đem cô trên cách thủy cho bay hơi hết nước, cắn còn lại được hòa tan trong 5 ml *ethanol 90 % (TT)*, lọc. Dùng dịch thu được làm các phản ứng định tính sau:

Cho vào ống nghiệm 1 ml dịch lọc. Thêm vài giọt *dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT)* thấy xuất hiện tủa vàng. Thêm 1 ml *nước cất (TT)* thấy tủa tan và màu vàng của dung dịch tăng lên.

Cho vào ống nghiệm 1 ml dịch lọc. Thêm vào 2 - 3 giọt *dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT)* thấy xuất hiện tủa xanh đen.

Cho vào ống nghiệm 1 ml dịch lọc, thêm một ít *bột magnesi (TT)*. Nhỏ từ từ 3 - 5 giọt *acid hydrocloric (TT)*. Để yên vài phút, dung dịch sẽ chuyển từ màu vàng sang màu đỏ.

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

Bản mỏng: *Silica gel* F_{254}.

Dung môi khai triển: *Toluen - ethyl acetat - methanol - acid formic* (3 : 6 : 1 : 1).

Dung dịch thử: Cân khoảng 1 g bột dược liệu khô, cho vào bình nón 50 ml, thêm *methanol (TT)* vừa đủ, đun hồi lưu trong 10 min, để nguội. Lọc, lấy dịch lọc đem cô cách thủy cho đến khi còn khoảng 1 ml dùng để chấm sắc ký.

Dung dịch chất đối chiếu: Hòa tan quercitrin chuẩn trong *methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ 0,1 mg/ml.

Dung dịch dược liệu đối chiếu: Lấy khoảng 1 g bột Cỏ sữa lá lớn (mẫu chuẩn), tiến hành chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

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 đến 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Phun *dung dịch nhôm clorid 3 % (TT),* sấy bản mỏng ở 105 °C trong khoảng 5 min. Quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết tương đương về vị trí (giá trị R_f khoảng 0,44), và cùng màu sắc tương đương với vết quercitrin chuẩn trên sắc ký đồ của dung dịch chất đối chiếu và phải có các vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đối chiếu.

Độ ẩm

Không được quá 13,0 %, đối với dược liệu khô (Phụ lục 9.6, 2 g, 105 °C, 4 h).

Tro toàn phần

Không quá 15,0 %, đối với dược liệu khô (Phụ lục 9.8).

Tạp chất

Không quá 3,5 % (Phụ lục 12.11).

Dược liệu tươi: Không úa, thối nát.

Chất chiết được trong dược liệu (đối với dược liệu khô)

Không được ít hơn 3,5 % tính theo dược liệu khô kiệt. Tiến hành theo phương pháp chiết nóng (Phụ lục 12.10), dùng *ethanol (TT)* làm dung môi.

Định lượng

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 5,0 mg quercitrin chuẩn, cho vào bình định mức 50 ml, thêm 6 ml *methanol (TT)*, lắc cho tan hoàn toàn. Bổ sung *methanol (TT)* đến vạch, lắc đều (mỗi ml chứa 100 µg quercitrin).

Xây dựng đường cong chuẩn: Lấy chính xác 0,9; 1,0; 1,1; 1,2; 1,3; 1,4 ml dung dịch chuẩn cho vào lần lượt 6 bình định mức 10 ml, thêm vào mỗi bình 0,3 ml dung dịch *nhôm clorid (TT)* 10 % và 0,3 ml dung dịch *natri acetat (TT)* 1 M. Bổ sung *nước cất* tới vạch, trộn kỹ. Đo độ hấp thụ ở bước sóng 412 nm (Phụ lục 4.1). Xây dựng đường hồi quy biểu diễn sự phụ thuộc của độ hấp thụ theo nồng độ của quercitrin chuẩn.

Dung dịch thử gốc: Cân chính xác khoảng 1 g bột dược liệu khô, thêm 200 ml *ether dầu hỏa (40 °C đến 60 °C) (TT)*. Chiết bằng bình Soxhlet trong 6 h, lấy bã, để bay hơi hết ether, chiết tiếp như trên bằng 200 ml *methanol (TT)* trong 2 h. Lấy dịch chiết methanol, cô trên cách thủy đến còn khoảng 10 ml, chuyển vào bình định mức 20 ml, bổ sung *methanol (TT)* vừa đủ tới vạch.

Dung dịch thử: Lấy chính xác 0,4 ml dung dịch thử gốc vào bình định mức 10 ml, thêm 0,6 ml *methanol (TT)*; 0,3 ml dung dịch *nhôm clorid (TT)* 10 % và 0,3 ml dung dịch *natri acetat (TT)* 1 M, bổ sung *nước cất* tới vạch. Trộn đều. Đo độ hấp thụ ở bước sóng 412 nm (Phụ lục 4.1).

Song song thực hiện một mẫu trắng.

Căn cứ độ hấp thụ đo được từ dung dịch thử, đường cong

https://trungtamthuoc.com/

chuẩn đã lập, tính nồng độ quercitrin của dung dịch thử từ đó tính hàm lượng phần trăm flavonoid toàn phần (X %) trong dược liệu theo quercitrin ($C_{21}H_{20}O_{11}$) trên dược liệu khô kiệt theo công thức sau:

$$X\ \% = \frac{C}{20 \times m \times (100 - r)}$$

Trong đó:
C là nồng độ thu được của dung dịch thử (µg/ml).
m là khối lượng cân dược liệu thử (g).
r là độ ẩm của dược liệu (%).
Dược liệu phải chứa không ít hơn 0,4 % flavonoid toàn phần, tính theo quercitrin, $C_{21}H_{20}O_{11}$, theo dược liệu khô kiệt.

Bảo quản
Để nơi khô, thoáng mát.

Tính vị, quy kinh
Vị cay, chua, tính lương, hơi có độc. Vào các kinh phế, bàng quang, đại tràng.

Công năng, chủ trị
Thanh nhiệt giải độc, khu phong lợi thấp, thông sữa. Chủ trị: Dùng trị phế ung, nhũ ung, mụn nhọt đinh độc, lỵ trực khuẩn, lỵ amip, tiết tả, nhiệt lâm, huyết niệu, thấp chẩn, ngứa ngoài da, sau đẻ ít sữa.

Cách dùng, liều dùng
Ngày dùng từ 6 g đến 9 g dược liệu khô, dạng thuốc sắc.
Dùng ngoài: Sắc lấy nước để ngâm, rửa. Lượng thích hợp.

Kiêng kỵ
Phụ nữ có thai dùng thận trọng.

CỎ SỮA LÁ NHỎ
Herba Euphorbiae thymifoliae

Toàn cây tươi hoặc đã phơi hay sấy khô của cây cỏ sữa lá nhỏ (*Euphorbia thymifolia* L.), họ Thầu dầu (Euphorbiaceae). Thu hái vào cuối mùa hạ đến đầu mùa thu, khi cây bắt đầu có hoa. Nhổ cả cây, loại bỏ tạp chất, rửa sạch, dùng tươi hoặc phơi hay sấy khô.

Mô tả
Dược liệu tươi: Cây thảo sống một năm, phân nhánh nhiều, mọc lan tỏa trên mặt đất. Dạng rễ cọc, màu vàng nhạt, đôi khi phân nhánh. Thân hình trụ, màu đỏ tía, gồm nhiều đốt, đường kính 1,0 - 1,5 mm và phủ lông che chở. Lá mọc đối, hình bầu dục, dài 5,5 - 7 mm, rộng 3,5 - 4,0 mm, gốc lá và đầu lá tù, mép có răng cưa nhỏ, mặt dưới phủ lớp lông mịn, gân chính và hai gân bên rõ. Có lá kèm hình vẩy, rất nhỏ. Cụm hoa dạng xim, mọc ở kẽ lá, gồm ít hoa, tổng bao hình chén, phủ lông mịn (quan sát bằng kính lúp soi nổi), có 5 thùy hình tam giác nhọn, có tuyến hình trái xoan; nhị nhiều, bao phấn nứt ngang. Bầu có lông, vòi nhụy chia 5, uốn cong xuống. Quả nang có 3 góc, đường kính khoảng 1,5 mm, có lông. Hạt rất nhỏ, nhiều, có 4 cạnh. Toàn cây tươi có nhựa mủ màu trắng, dính.
Dược liệu khô: Thường cuộn lại với nhau thành bó, lá và hoa qủa dễ rơi rụng. Dạng rễ cọc, rễ có màu nâu hơi đỏ, to hơn thân, mang chùm nhánh thân tỏa tròn ở đầu rễ. Thân mảnh nhỏ, hình trụ, có nhiều đốt, đường kính 1 - 1,5 mm, màu nâu đỏ, nâu hoặc lục vàng. Lá đơn nguyên, màu lục xám, lá nguyên có phiến hình bầu dục, đỉnh và gốc lá hơi tù, dài 2 - 4 mm, rộng 1 - 3 mm; các lá vẩy nhỏ, thuôn hoặc hình tim không đều. Cụm hoa rất nhỏ, màu nâu nhạt. Quả nang nhỏ, có 3 góc, màu lục hơi vàng, có lông khắp bề mặt.

Vi phẫu
Thân: Mặt cắt thân hình gần tròn, từ ngoài vào trong có: Biểu bì gồm một hàng tế bào hình trứng xếp đều đặn, mang lông che chở đa bào. Mô mềm vỏ gồm 5 - 6 hàng tế bào hình đa giác kích thước không đều, xếp lộn xộn. Trụ bì hóa sợi thành từng cụm, tế bào hình đa giác uốn lượn, kích thước không đều. Libe-gỗ xếp thành từng bó liên tục tạo thành vòng hướng tâm, mỗi bó gồm libe ở phía ngoài, gỗ ở phía trong, ngăn cách với libe bởi tầng phát sinh libe-gỗ thành vòng liên tục. Mô mềm ruột ở giữa thân, gồm nhiều tế bào thành mỏng, hình gần tròn, càng vào trong các tế bào có kích thước càng lớn.
Gân lá: Biểu bì trên và dưới gồm một hàng tế bào hình trứng xếp đều đặn mang lông che chở đa bào, thành nhẵn. Mô giậu gồm 1 hàng tế bào nằm sát biểu bì trên. Chính giữa gân lá là bó libe-gỗ hình gần tròn, libe ở phía ngoài, gỗ ở trong. Bao quanh bó libe gỗ là một vòng tế bào mô mềm có kích thước lớn. Mô dày gồm 4 - 5 hàng tế bào có thành dày, hình đa giác, xếp lộn xộn ở giữa biểu bì dưới và bó libe-gỗ.
Phiến lá: Biểu bì trên và dưới gồm một hàng tế bào hình trứng xếp đều đặn. Mô giậu gồm 1 hàng tế bào nằm sát biểu bì trên. Mỗi bên phiến lá có 6 - 7 bó libe-gỗ hình gần tròn, mỗi bó gồm libe ở dưới, gỗ ở trên. Bao quanh bó libe gỗ là một vòng tế bào mô mềm có kích thước lớn. Mô mềm gồm 3 - 4 hàng tế bào, kích thước không đều, xếp lộn xộn.

Bột (đối với dược liệu khô)
Bột màu xanh xám, không mùi, vị hơi đắng. Quan sát trên kính hiển vi thấy: Lông che chở đa bào, thành nhẵn; hạt phấn hoa hình gần tròn hoặc bầu dục, mầu vàng nhạt; mảnh biểu bì mang lỗ khí kiểu hỗn bào hoặc song bào; mảnh mô mềm chứa tinh bột, các hạt tinh bột có hình dạng khác nhau: hình tròn, hình chuông, hình trứng, rốn hạt hình vạch, vân tăng trưởng không rõ; mảnh mạch mạng; mảnh mô mềm mang mạch xoắn.

Định tính
A. Lấy khoảng 2 g bột dược liệu khô cho vào bình nón dung tích 100 ml. Thêm 50 ml *ethanol 90 % (TT)*, đun sôi

https://trungtamthuoc.com/

hồi lưu trong cách thuỷ trong 10 min, lọc nóng. Dịch lọc thu được đem cô cách thủy cho bay hết dung môi. Hòa cắn thu được trong 20 ml *nước cất (TT)* đun sôi, lọc nóng. Dịch lọc thu được đem cô trên cách thủy cho bay hơi hết nước, cắn còn lại được hòa tan trong 15 ml *ethanol 90 % (TT)*. Dùng dịch thu được làm các phản ứng định tính sau:

Cho vào ống nghiệm 1 ml dịch lọc. Thêm vài giọt *dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT)*, xuất hiện tủa vàng. Thêm 1 ml *nước cất (TT)*, tủa tan và màu vàng của dung dịch tăng lên.

Cho vào ống nghiệm 1 ml dịch lọc, thêm 2 - 3 giọt *dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT)*, xuất hiện tủa xanh đen.

Cho vào ống nghiệm 1 ml dịch lọc, thêm một ít bột *magnesi (TT)*. Nhỏ từ từ từng giọt *acid hydrocloric (TT)* (3 - 5 giọt). Để yên vài phút, dung dịch sẽ chuyển từ màu vàng sang màu đỏ.

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

Bản mỏng: *Silica gel 60* F_{254}.

Dung môi khai triển: *Toluen - ethyl acetat - acid formic - methanol* (7 : 4 : 1 : 1).

Dung dịch thử: Cân khoảng 1 g bột dược liệu khô, cho vào bình cầu 50 ml, thêm 20 ml *methanol (TT)*, đun sôi hồi lưu trong cách thủy 10 min, để nguội. Lọc, cô dịch lọc trên cách thủy đến khi còn khoảng 1 ml, được dung dịch thử để chấm sắc ký.

Dung dịch chất đối chiếu: Hòa tan quercetin chuẩn trong *methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ 0,1 mg/ml.

Dung dịch dược liệu đối chiếu: Lấy khoảng 1 g bột Cỏ sữa lá nhỏ (mẫu chuẩn), tiến hành chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

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 khoảng 12 cm, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Phun *dung dịch nhôm clorid 3 % (TT)*, sấy bản mỏng ở 105 °C trong 5 min. Quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với vết quercetin trên sắc ký đồ của dung dịch chất đối chiếu và phải có các vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đối chiếu.

Độ ẩm

Không quá 13,0 % đối với dược liệu khô (Phụ lục 9.6, 2 g, 105 °C, 4 h).

Tro toàn phần

Không quá 12,0 % (Phụ lục 9.8)

Tạp chất

Không quá 3,5 % (Phụ lục 12.11).

Dược liệu tươi: Không vàng úa, thối nát.

Chất chiết được trong dược liệu (đối với dược liệu khô)

Không được ít hơn 10,0 % tính theo dược liệu khô kiệt. Tiến hành theo phương pháp chiết nóng (Phụ lục 12.10), dùng *ethanol (TT)* làm dung môi.

Bảo quản

Để nơi khô, thoáng mát.

Tính vị, quy kinh

Vị ngọt, hơi đắng, hơi chua, tính hàn. Vào các kinh phế, bàng quang, đại tràng.

Công năng, chủ trị

Thanh nhiệt giải độc, tiêu viêm, lợi tiểu, thông sữa. Chủ trị: Viêm ruột ỉa chảy, trẻ em ỉa phân xanh, lỵ trực khuẩn, sau đẻ ít sữa, tắc sữa, viêm tuyến vú, phụ nữ băng huyết, thấp chẩn, mụn nhọt, viêm da, ngứa, zona.

Cách dùng, liều dùng

Ngày dùng từ 12 g đến 16 g dược liệu khô, dạng thuốc sắc. Dùng ngoài: Lượng thích hợp, lấy cây tươi, rửa sạch, giã nát, xoa, hoặc nấu nước rửa.

Kiêng kỵ

Phụ nữ có thai dùng thận trọng. Tỳ vị hư hàn, tiêu chảy mạn tính không nên dùng.

DÂY ĐAU XƯƠNG (Thân)

Caulis Tinosporae sinensis

Thân chưa thái phiến hoặc phiến khô của cây Dây đau xương [*Tinospora sinensis* (Lour.) Merr.], họ Tiết dê (Menispermaceae). Thu hái quanh năm, cắt lấy phần thân già, phân loại to nhỏ, để nguyên hoặc thái vát thành phiến, phơi hay sấy khô.

Mô tả

Thân khô có đường kính 0,5 cm đến 2 cm, thường thái vát thành phiến dày 0,3 cm đến 0,5 cm. Mặt ngoài màu nâu xám hoặc xanh xám, có nhiều lỗ vỏ nổi rõ hình tròn hoặc hình trứng dài, đường kính lỗ vỏ không đều. Lớp bần mỏng, khi khô nhăn nheo dễ bong. Mặt cắt ngang màu trắng ngà hoặc vàng nhạt. Phần vỏ mỏng. Phần gỗ rộng, xoè ra thành hình nan hoa bánh xe, tia ruột rõ. Phần ruột ở giữa tròn nhỏ.

Vi phẫu

Thân cây già có lớp bần không dày, có lỗ vỏ nổi rõ. Mô mềm vỏ ít phát triển, thỉnh thoảng có những tế bào to chứa chất nhựa. Trong mô mềm vỏ thân cây non có những đám sợi, ở thân cây già có những đám mô cứng nhỏ, kèm theo tinh thể calci oxalat hình chữ nhật hoặc hình quả trám. Phía ngoài khối libe-gỗ có một vòng mô cứng ở thân non, vòng này liên tục, ở thân già thì chia thành các cung úp lên từng bó libe-gỗ. Libe-gỗ xếp thành từng bó riêng biệt ngăn cách bởi tia ruột. Trước bó libe-gỗ, sau cung mô cứng có một

https://trungtamthuoc.com/

đám tế bào thành mỏng. Libe cấu tạo bằng những tế bào thành mỏng xếp thành từng dãy xuyên tâm. Tầng phát sinh libe-gỗ uốn lượn qua các bó libe-gỗ. Gỗ cấp 2 có mạch gỗ to nằm rải rác trong mô mềm gỗ. Tia ruột rộng ở thân già, hẹp ở thân non, tế bào dài theo hướng xuyên tâm. Nhiều hạt tinh bột còn lại trên vi phẫu.

Bột

Màu xám, vị hơi đắng. Quan sát trên kính hiển vi thấy: hạt tinh bột có nhiều dạng, thường hình trứng. Tinh thể calci oxalat hình khối, hình cầu gai. Tế bào mô cứng nhiều hình dạng, thành dày, có ống trao đổi rõ. Mảnh mạch điểm, mạch mạng.

Định tính

A. Lấy khoảng 3 g bột thô dược liệu, cho vào bình có nút mài dung tích 50 ml đến 100 ml, thêm 1 ml *dung dịch amoniac 10 % (TT)*, trộn đều, đậy nút và để yên 10 min. Thêm 25 ml *cloroform (TT)* và lắc nhẹ trong 5 - 10 min, để yên 15 min. Gạn lọc lớp dịch chiết qua giấy lọc gấp nếp vào một bình gạn có chứa 5 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)*, lắc nhẹ nhiều lần. Lấy phần dịch acid chia vào 3 ống nghiệm và tiến hành phản ứng sau:

Ống 1: Thêm 2 giọt *thuốc thử Mayer (TT)*, xuất hiện tủa trắng đục.

Ống 2: Thêm 2 giọt đến 3 giọt *thuốc thử Bouchardat (TT)*, xuất hiện tủa đỏ nâu.

Ống 3: Thêm 2 giọt đến 3 giọt *dung dịch acid picric 1 % (TT)*, xuất hiện tủa màu vàng.

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

Bản mỏng: *Silica gel* F_{254}.

Dung môi khai triển: n-butanol - acid acetic băng - nước (7 : 1 : 2).

Dung dịch thử: Lấy 2,5 g bột thô dược liệu, thêm 10 ml *ethanol (TT)*, đun sôi hồi lưu trong cách thủy 1 h, để nguội, lọc, dịch lọc thu được làm dung dịch chấm sắc ký.

Dung dịch dược liệu đối chiếu: Lấy 2,5 g bột Dây đau xương (mẫu chuẩn), chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

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 8 - 10 cm, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Phun *thuốc thử Dragendorff (TT)* rồi phun tiếp *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)*. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng thường và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đối chiếu.

Độ ẩm

Không quá 14,0 % (Phụ lục 9.6, 1 g, 105 °C, 4 h).

Tạp chất (Phụ lục 12.11)

Tỷ lệ đen thối: Không quá 0,5 %.

Tạp chất khác: Không quá 1,0 %.

Tỷ lệ vụn nát

Qua rây có cỡ mắt rây 4 mm: Không quá 5,0 % (Phụ lục 12.12).

Chất chiết được trong dược liệu

Không ít hơn 7,0 % chất chiết được trong nước, tính theo dược liệu khô kiệt. Tiến hành theo phương pháp chiết lạnh (Phụ lục 12.10), dùng *nước* làm dung môi.

Không ít hơn 9,0 % chất chiết được trong ethanol 70 % tính theo dược liệu khô kiệt. Tiến hành theo phương pháp chiết nóng (Phụ lục 12.10), dùng *ethanol 70 % (TT)* làm dung môi.

Kim loại nặng

Không quá 30 phần triệu.

Dùng 1 g dược liệu, tiến hành theo Phụ lục 9.4.8, phương pháp 3. Dùng 3 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Bảo quản

Để nơi khô, tránh mốc mọt.

Tính vị, quy kinh

Vị đắng, tính lương. Vào kinh can.

Công năng, chủ trị

Khu phong trừ thấp, thư cân hoạt lạc. Chủ trị: Phong thấp tê bại, đau nhức cơ khớp.

Dùng ngoài chữa đụng dập, sang chấn, rắn cắn.

Cách dùng, liều lượng

Ngày dùng từ 12 g đến 20 g, dạng thuốc sắc hay ngâm rượu để uống hoặc dùng ngoài.

DIỆP HẠ CHÂU ĐẮNG

Herba Phyllanthi amari

Chó đẻ răng cưa thân xanh

Phần trên mặt đất còn tươi hoặc đã phơi hay sấy khô của cây Diệp hạ châu đắng (*Phyllanthus amarus* Schum. et Thonn.), họ Thầu dầu (Euphorbiaceae). Thu hái cây trồng theo thời vụ. Cây mọc tự nhiên thu hái vào cuối mùa hạ. Nhổ cả cây, bỏ rễ, loại tạp, rửa sạch, dùng tươi hoặc cắt đoạn phơi khô, hoặc tách lấy lá.

Mô tả

Dược liệu tươi: Cây thảo, sống một năm; cao 40 cm đến 80 cm, ít phân cành. Lá mọc so le xếp thành 2 dãy sít nhau trông như lá kép hình lông chim. Phiến lá hình oval hay hình bầu dục đều, dài từ 4 mm đến 8 mm, rộng 2 mm đến 3 mm, đầu lá có mũi, mặt trên màu xanh lục, mặt dưới nhạt hơn. Hoa đơn tính cùng gốc, mọc ở nách lá, 5 lá đài nhưng không có cánh hoa, hoa đực mọc dưới hoa cái và có

https://trungtamthuoc.com/

cuống ngắn hơn, nhị 3, hoa cái có bầu hình cầu nhỏ. Quả nang, hình cầu hơi dẹt nằm dưới lá, dọc theo cành mang lá, đường kính khoảng hơn 1 mm; mỗi quả chứa 6 hạt nhỏ hình tam giác, có sọc dọc ở lưng.

Dược liệu khô: Dược liệu là các đoạn thân tròn, đoạn cành nhỏ mảnh dài từ 5 cm đến 10 cm và phần lá, hoa quả đã rụng khỏi cành, tách riêng thành khối. Lá nguyên có phiến lá hình bầu dục, dài từ 3 mm đến 8 mm, rộng 1 mm đến 3 mm, màu xanh lục nhạt ở mặt trên, màu trắng xám ở mặt dưới. Quả nang, nhẵn, hình cầu, đường kính 1 mm đến 2 mm. Quả chứa 6 hạt nhỏ hình tam giác, hạt có sọc dọc ở lưng.

Vi phẫu

Thân (không thực hiện khi dược liệu đã tách bỏ thân cành): Vi phẫu có thiết diện tròn, không có góc lồi. Từ ngoài vào trong gồm lớp cutin mỏng có răng cưa, đôi khi tạo thành những u lồi nhỏ. Biểu bì gồm 1 lớp tế bào hình chữ nhật nằm ngang không đều nhau. Mô dày gồm 1 đến 2 lớp tế bào hình tròn hay hình bầu dục. Mô mềm vỏ gồm những tế bào hình tròn hay hình bầu dục không đều, xếp chừa những khe nhỏ, có chứa ít tinh bột và tinh thể calci oxalat hình khối. Trụ bì gồm 3 đến 5 lớp tế bào, hóa mô cứng thành những cụm rời nhau, mỗi cụm gồm tế bào mô cứng và sợi. Libe và gỗ xếp thành vòng liên tục. Mô mềm tủy gồm những tế bào hình đa giác gần như tròn, xếp chừa những khe nhỏ, có rất ít tinh bột, không có tinh thể calci oxalat.

Gân lá: Gân giữa mặt dưới lồi rõ, mặt trên gần như phẳng, biểu bì trên là một lớp tế bào hình chữ nhật và gần đều nhau, lớp cutin mỏng có răng cưa rất nhỏ. Mô dày tròn ít rõ. Dưới mô dày có một lớp tế bào mô giậu. Mô mềm gồm những tế bào hình tròn, xếp chừa những khe nhỏ. Libe và gỗ cấu tạo cấp 1 xếp thành hình cung, gỗ ở trên, libe ở dưới. Tinh thể calci oxalat hình cầu gai trong mô mềm ngay dưới libe.

Phiến lá: Biểu bì trên là những tế bào hình bầu dục không đều nhau, lớp cutin mỏng, có răng cưa rất nông. Tế bào biểu bì dưới có hình chữ nhật nằm ngang hơi dẹt hơn tế bào biểu bì trên. Lỗ khí có nhiều ở biểu bì dưới và ít hơn ở biểu bì trên, lỗ khí kiểu hỗn bào hay dị bào, ít song bào với 2 tế bào bạn không đều nhau. Chỉ số lỗ khí $X \geq 20$. Mô mềm giậu là một lớp tế bào, chiếm gần nửa chiều dày phiến lá. Mô mềm khuyết gồm những tế bào không đều, vách uốn lượn nhiều, xếp chừa những khuyết to. Một vài tinh thể calci oxalat hình lăng trụ trong mô mềm giậu.

Bột

Bột màu xanh, vị rất đắng. Quan sát trên kính hiển vi thấy: Mảnh biểu bì mang lỗ khí; bó sợi dài; mảnh mô mềm tế bào đa giác; thành mỏng; mảnh mạch vạch; mạch xoắn.

Định tính

A. Lấy 5 g dược liệu, tán nhỏ, thêm 50 ml *ethanol 90 % (TT)*, lắc đều rồi đun hồi lưu trong cách thủy 30 min. Lọc, cô cách thủy còn 10 ml, để nguội, chuyển vào 2 ống nghiệm mỗi ống 2 ml để làm các phản ứng sau đây:

Ống 1: Thêm 4 giọt đến 5 giọt *acid hydrocloric (TT)*, rồi thêm tiếp một ít bột *magnesi (TT)*, xuất hiện màu đỏ.

Ống 2: Thêm 3 giọt đến 4 giọt dung dịch *sắt (III) clorid (TT)* 9 %, xuất hiện màu xanh tím.

B. Lấy 1 g bột dược liệu, thêm 5 ml *nước*, đun sôi trong vài phút rồi lọc. Lấy 2 ml dịch lọc đã nguội thêm 2 giọt đến 3 giọt dung dịch *gelatin (TT)* 1 %, xuất hiện tủa bông trắng.

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

Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254}.

Dung môi khai triển: *n-Hexan - ethyl acetat* (2 : 1).

Dung dịch thử: Lấy 4 g bột dược liệu vào bình nón nút mài, thêm 25 ml *cloroform (TT)*, lắc siêu âm 15 min, lọc. Cô dịch lọc trên cách thủy đến cạn. Hòa cắn trong 1 ml *ethanol (TT)* được dung dịch chấm sắc ký.

Dung dịch chất đối chiếu: Hòa tan phyllanthin chuẩn trong *ethanol (TT)* để được dung dịch đối chiếu có nồng độ khoảng 2 mg/ml.

Dung dịch dược liệu đối chiếu: Lấy 4 g bột Diệp hạ châu đắng (mẫu chuẩn), tiến hành chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

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 ở nhiệt độ phòng, phun *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)*, sấy bản mỏng ở 120 °C đến khi hiện rõ vết. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng thường hoặc dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với vết phyllanthin trên sắc ký đồ của dung dịch chất đối chiếu và có các vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đối chiếu.

Độ ẩm

Không quá 12,0 % đối với dược liệu khô (Phụ lục 9.6, 1 g, 105 °C, 4 h).

Tro toàn phần

Không quá 8,0 % đối với dược liệu khô (Phụ lục 9.8).

Tro không tan trong acid

Không quá 5,0 % đối với dược liệu khô (Phụ lục 9.7).

Tạp chất

Không quá 2,0 % (Phụ lục 12.11).

Dược liệu tươi: Không được vàng úa, thối nát.

Tỷ lệ vụn nát

Qua rây có cỡ mắt rây 0,355 mm: Không quá 8,0 % đối với dược liệu khô (Phụ lục 12.12).

Chất chiết được trong dược liệu

Không ít hơn 7,0 % tính theo dược liệu khô kiệt.

https://trungtamthuoc.com/

Tiến hành theo phương pháp chiết nóng (Phụ lục 12.10), dùng *ethanol 96 % (TT)* làm dung môi.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Methanol (TT).

Pha động B: Dung dịch *acid phosphoric (TT)* 0,1 %.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan phyllanthin chuẩn trong *methanol 90 % (TT)* để được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 30 µg/ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 2 g bột dược liệu (qua rây số 355) vào bình nón nút mài có dung tích 100 ml, thêm 20,0 ml *methanol 90 % (TT)*, đậy nắp, cân xác định khối lượng. Lắc siêu âm trong 30 min, để nguội, cân lại và bổ sung khối lượng mất đi bằng *methanol 90 % (TT)*, lắc đều, lọc qua giấy lọc, bỏ 5 ml dịch lọc đầu. Hút 1,0 ml dịch lọc sau vào bình định mức 25 ml, thêm *methanol 90 % (TT)* 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 (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi sau đây (có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần):

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 25	65	35
25 - 26	65 → 80	35 → 20
26 - 34	80	20
34 - 35	80 → 65	20 → 35
35 - 45	65	35

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic phyllanthin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng của phyllanthin, $C_{24}H_{34}O_6$, trong dược liệu dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{24}H_{34}O_6$ trong phyllanthin chuẩn.

Dược liệu phải chứa ít nhất 0,30 % phyllanthin ($C_{24}H_{34}O_6$), tính theo dược liệu khô kiệt.

Bảo quản

Để nơi khô mát, tránh ẩm, mốc, mọt.

Dược liệu là lá đã tách bỏ thân cành, đóng trong đồ đựng kín được hút chân không sẽ bảo quản tốt hơn.

Tính vị, quy kinh

Vị đắng, tính lương. Vào các kinh phế, can.

Công năng, chủ trị

Tiêu độc, sát trùng, tán ứ, thông huyết, lợi tiểu. Chủ trị: Viêm gan vàng da, sốt, đau mắt, tiểu tiện bí, rắt, tắc sữa, kinh bế, hoặc mụn nhọt, lở ngứa ngoài da. Côn trùng cắn.

Cách dùng, liều lượng

Ngày dùng từ 8 g đến 16 g, dạng thuốc sắc.

Dùng ngoài: Lấy cây tươi giã nát, bôi đắp ngoài (không nên đắp vào chỗ lở loét). Lượng dùng thích hợp.

HÀ THỦ Ô ĐỎ (Rễ củ)

Radix Fallopiae multiflorae

Má ón, Khua lình

Rễ củ phơi hay sấy khô của cây Hà thủ ô đỏ (*Fallopia multiflora* Thunb. Haraldson; Syn. *Polygonum multiflorum* Thunb.), họ Rau răm (Polygonaceae). Thu hoạch vào mùa thu và đầu mùa đông. Cắt bỏ phần thân leo đến sát gốc, đào nhẹ xung quanh để lấy được toàn bộ chùm rễ củ, tránh làm xây xát. Cắt bỏ hai đầu, rửa sạch, củ nhỏ để nguyên, củ to chặt thành miếng, phơi hay sấy khô.

Mô tả

Rễ nguyên dạng củ tròn, củ dài hoặc hình thoi, không đều. Củ nhỏ để nguyên, củ to bổ đôi theo chiều dọc, hay chặt thành từng miếng, dài 6 cm đến 15 cm, đường kính 4 cm đến 12 cm; Mặt ngoài vỏ màu nâu đỏ, nâu hay nâu xám có những chỗ lồi lõm và các vết nhăn. Chất cứng chắc, khó bẻ. Mặt cắt ngang có lớp bần mỏng, màu nâu sẫm; mô mềm vỏ màu đỏ hồng. Phần thịt củ có màu trắng ngà hay nâu nhạt; ở giữa có ít lõi gỗ. Mùi nhẹ, vị hơi đắng, hơi ngọt và chát.

Vi phẫu

Lớp bần gồm 3 đến 4 hàng tế bào thành dày, chứa chất màu nâu. Mô mềm vỏ phát triển nhiều, rải rác có nhiều tinh thể calci oxalat hình cầu gai và hình thoi. Từng đám libe cấp 2 rời nhau xếp thành một vòng tròn ứng với các đám gỗ cấp 2 ở bên trong. Tầng sinh libe-gỗ. Gỗ cấp 2 chạy vào đến tâm. Tia ruột chạy từ tâm cắt libe-gỗ cấp 2 thành từng đám. Ngoài ra có các bó libe-gỗ thứ cấp được hình thành sau gỗ cấp 2 nằm riêng lẻ hoặc chụm với nhau rải rác khắp mô mềm vỏ.

Bột

Mùi nhẹ, màu nâu hồng, vị hơi chát. Soi dưới kính hiển vi thấy: Nhiều hạt tinh bột đơn hoặc kép đôi, kép ba, nằm riêng lẻ hoặc kết thành khối, đường kính 5 µm đến 25 µm, hình gần tròn, rốn hình sao hay phân nhánh. Rải rác có các mảnh mạch điểm. Tinh thể calci oxalat hình cầu gai, đường kính 20 µm đến 50 µm. Mảnh bần gồm các tế bào hình đa giác thành dày có màu đỏ nâu. Mảnh mô mềm có tế bào thành mỏng chứa tinh bột. Sợi nhỏ dài có vách dày với nhiều ống trao đổi.

https://trungtamthuoc.com/

Định tính

A. Lấy 2 g bột dược liệu cho vào ống nghiệm, ngâm với 10 ml *nước* trong 30 min, gạn lấy 5 ml, thêm 3 giọt đến 4 giọt *dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT)* sẽ có màu đỏ sẫm.

B. Lấy 0,1 g bột, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT)* đun trong cách thủy trong 5 min, để nguội, lọc. Acid hóa dịch lọc bằng *dung dịch acid hydrocloric 10 % (TT)* đến môi trường acid (thử bằng giấy quỳ), sau đó lắc với 20 ml *ether ethylic (TT)*, lớp ether ethylic có màu vàng cam, gạn lấy 5 ml ether, thêm 5 ml *amoniac đậm đặc (TT)*, lớp amoniac sẽ có màu đỏ.

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

Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254} (2 - 10 µm).

Dung môi khai triển: *Toluen - ethyl acetat - aceton - acid formic* (5 : 2 : 2 : 1).

Dung dịch thử: Lấy 0,25 g bột thô dược liệu, thêm 20 ml *methanol (TT)*, siêu âm (490 W) trong 30 min hoặc đun hồi lưu trên cách thủy 30 min. Để nguội. Lọc, để bay hơi dịch lọc đến cạn. Hòa tan cắn bằng 2 ml *methanol (TT)* thu được dung dịch thử.

Dung dịch chất đối chiếu: Hòa tan 2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O-beta-D-glucosid chuẩn trong *methanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ 1 mg/ml.

Dung dịch dược liệu đối chiếu: Nếu không có 2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O-beta-D-glucosid chuẩn thì dùng bột rễ củ Hà thủ ô đỏ (mẫu chuẩn thích hợp: dược liệu Việt Nam hoặc dược liệu nhập khẩu), chiết như mô tả trong phần Dung dịch thử.

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 trong không khí ở nhiệt độ phòng. Quan sát các vết dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có một vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với vết của 2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O-beta-D-glucosid trên sắc ký đồ của dung dịch chất đối chiếu. Hoặc trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đối chiếu.

Độ ẩm

Không quá 12,0 % (Phụ lục 9.6, 1 g, 105 °C, 5 h).

Tro toàn phần

Không quá 9,0 % (Phụ lục 9.8).

Tro không tan trong acid

Không quá 2,0 % (Phụ lục 9.7).

Tạp chất (Phụ lục 12.11)

Tạp chất khác: Không quá 0,5 %.

Tỷ lệ xơ gỗ: Không quá 1,0 %.

Chất chiết được trong dược liệu

Không ít hơn 14,0 %, tính theo dược liệu khô kiệt.

Tiến hành theo phương pháp chiết lạnh (Phụ lục 12.10), dùng *ethanol 30 % (TT)* làm dung môi.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: Acetonitril - nước (25 : 75).

Các dung dịch chuẩn: Cân chính xác 2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O-beta-D-glucosid chuẩn và hòa tan trong *methanol (TT)* để được dung dịch nồng độ 1 mg/ml. Pha loãng dung dịch thu được bằng *methanol (TT)* để được dãy dung dịch chuẩn có nồng độ 10, 50, 100, 200, 400 µg/ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 0,2 g dược liệu (qua rây số 355), thêm chính xác 25 ml *ethanol 50 % (TT)*, đun hồi lưu trên cách thủy hoặc siêu âm (490 W) trong 30 min, để nguội. Ly tâm và chuyển dịch trong vào bình định mức 50,0 ml. Tiếp tục chiết như trên thêm 2 lần nữa, mỗi lần với 15 ml và 10 ml *ethanol 50 % (TT)*. Rửa cắn với 3 ml *ethanol 50 % (TT)*. Gộp các dịch ly tâm và dịch rửa vào bình định mức trên và thêm *ethanol 50 % (TT)*, đến vạch. Trộn đều và 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 320 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Tiến hành sắc ký trong 27 min.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký 5 lần dung dịch chuẩn có nồng độ 100 µg/ml 2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O-beta-D-glucosid.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Số đĩa lý thuyết của cột tính trên pic 2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O-beta-D-glucosid không nhỏ hơn 3000. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic 2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O-beta-D-glucosid không lớn hơn 3,0 %. Độ lệch chuẩn tương đối thời gian lưu của pic 2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O-beta-D-glucosid không lớn hơn 3,0 %. Độ phân giải giữa pic 2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O-beta-D-glucosid với pic gần nhất trên sắc ký đồ của dung dịch thử không nhỏ hơn 1,5.

Tiến hành sắc ký các dung dịch chuẩn. Vẽ đường biểu diễn sự tương quan giữa diện tích pic 2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O-beta-D-glucosid và nồng độ. Lập phương trình đường hồi qui của 5 kết quả thu được từ 5 lần tiêm.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử. Xác định pic 2,3,5,4'-tetra hydroxystilben-2-O-beta-D-glucosid trên sắc ký đồ của dung dịch thử bằng cách so sánh thời gian lưu của pic này với pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn. Thời gian lưu của 2 pic 2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O-beta-D-glucosid trên hai sắc ký đồ không khác nhau nhiều hơn 2,0 %. Tính hàm lượng của 2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O-beta-D-

https://trungtamthuoc.com/

glucosid trong dung dịch thử và trong dược liệu dựa vào diện tích pic 2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O-beta-D-glucosid trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{20}H_{22}O_9$ trong 2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O-beta-D-glucosid chuẩn.

Dược liệu phải chứa không ít hơn 1,0 % 2,3,5,4'-tetrahydroxy stilben-2-O-beta-D-glucosid ($C_{20}H_{22}O_9$), tính theo dược liệu khô kiệt.

Bảo quản

Để nơi khô, trong đồ đựng kín, tránh mốc, mọt.

Cách dùng, liều lượng

Dùng làm nguyên liệu sản xuất vị thuốc Hà thủ ô đỏ đã chế biến.

HÀ THỦ Ô ĐỎ ĐÃ CHẾ BIẾN

Radix Fallopiae multiflorae praeparata

Vị thuốc là rễ củ của cây Hà thủ ô đỏ (*Fallopia multiflora* Thunb. Haraldson; Syn. *Polygonum multiflorum* Thunb.), họ Rau răm (Polygonaceae) đã được chế biến theo phương pháp sau đây.

Phương pháp chế biến

Nguyên liệu

Hà thủ ô đỏ (*Radix Fallopiae multiflorae*): 10 kg

Đậu đen (*Semen Vignae*), loại xanh lòng: 1 kg (có thể dùng tới 3,3 kg)

Gạo tẻ hoặc gạo nếp: vừa đủ

Ngâm: Lấy Hà thủ ô đỏ loại tạp, rửa sạch, phân loại to nhỏ cho đều, thêm nước vo gạo ngập trên 5 cm, ngâm trong 24 h (nếu là mùa hè, sau mỗi 6 - 8 h phải thay nước vo gạo mới). Trong quá trình ngâm thỉnh thoảng đảo đều, sau đó vớt ra, rửa sạch, để ráo nước.

Nước vo gạo: Lấy gạo tẻ hoặc nếp, thêm nước, chà sát (vo) 2 - 3 lần, mỗi lần khoảng 2 min, gạn lấy nước, cứ 1 kg gạo vo lấy 4 lít nước, chuẩn bị trước khi dùng.

Chuẩn bị nước đậu đen: Lấy đậu đen rửa sạch cho vào nồi inox (không dùng nồi gang, sắt), thêm nước cho ngập, đun sôi nhỏ lửa đến khi đậu nhừ mà không bị trào dịch chiết khỏi nồi, thêm nước nếu cạn, gạn lấy nước (có thể lọc để lấy dịch trong, không lẫn tinh bột đậu), cứ 1 kg đậu đen lấy khoảng 20 lít dịch chiết, chuẩn bị trước khi dùng.

Nấu: Dùng nồi nấu phù hợp với lượng dược liệu, đặt vỉ bằng tre nứa hoặc inox ở đáy nồi, xếp Hà thủ ô đã ngâm nước vo gạo ở trên vào nồi, thêm nước đậu đen cho ngập. Đun sôi sau đó sẽ hạ lửa (giảm gia nhiệt) từ từ cho đến khi sôi nhẹ lăn tăn trên mặt (để không bị cháy dược liệu), đun trong 6 h. Để qua đêm. Ngày tiếp theo, đảo những củ trên xuống dưới, tiếp tục đun như trên, đun lặp lại như vậy cho đến khi chín đều (củ mềm, cắt ngang thấy phần ngoài màu đen, phần trong tím hồng), trong khi đun có thể thêm nước nếu cần, tốt nhất là khi củ mềm thì nước cũng cạn. Lấy ra, để nguội đến khi thái không bị bở vụn, bỏ lõi, thái lát 2 - 3 mm, phơi hoặc sấy khô ở nhiệt độ 60 °C - 70 °C đến khi các lát hà thủ ô đã se, tẩm trở lại dịch Hà thủ ô thu được trong quá trình nấu (nếu còn) cho tới khi hết dịch. Tiếp tục phơi và sấy khô.

Ghi chú 1: Hà thủ ô đỏ và đậu đen đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam. Gạo tẻ hoặc nếp đạt yêu cầu vệ sinh an toàn thực phẩm. Thực hiện qui trình bào chế Hà thủ ô đỏ ở điều kiện thường.

Ghi chú 2: Phương pháp cửu chưng cửu xái (chưng và phơi 9 ngày đêm) cũng được chấp nhận.

Phương pháp cửu chưng cửu xái: Lấy hà thủ ô đỏ đã thái lát, ngâm nước vo gạo 4 ngày đêm (96 h), đem rửa sạch, cho vào thạp đồng, đổ nước đậu đen cho ngập, đun cách thủy 9 h vào ban đêm, ngày phơi 12 h trong bóng râm, tối lại cho vào thạp đồng, rưới nước đậu đen và lại đun cách thủy tiếp. Đến tối thứ 9 nếu còn nước đậu đen thì tẩm vào Hà thủ ô phơi tiếp, sau đó sấy khô.

Không chế biến Hà thủ ô đỏ vào mùa nồm, dễ ẩm mốc. Không dùng dụng cụ bằng sắt nấu hà thủ ô đỏ vì trong hà thủ ô đỏ có chất tương kỵ với sắt.

Mô tả

Hà thủ ô đỏ đã chế biến là các phiến mỏng khô, cứng, dày 1 - 2 mm, màu nâu hoặc nâu thẫm, cong vênh. Chất cứng, mặt gẫy phẳng, bóng, màu nâu hoặc đen. Vị đắng, hơi ngọt, hơi chát.

Định tính

A. Lấy 2 g bột dược liệu cho vào ống nghiệm, ngâm với 10 ml *nước* trong 30 min, gạn lấy 5 ml, thêm 3 giọt đến 4 giọt *dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT),* dung dịch không được có màu đỏ sẫm. Song song làm một mẫu chứng (mẫu không thêm dung dịch natri hydroxyd 10 %) trong cùng điều kiện để so sánh.

B. Lấy 0,1 g bột, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT)* đun trong cách thủy trong 5 min, để nguội, lọc. Acid hóa dịch lọc bằng *dung dịch acid hydrocloric 10 %* (*TT*) đến môi trường acid (thử bằng giấy quỳ), sau đó lắc với 20 ml *ether ethylic (TT)*, lớp ether ethylic có màu vàng cam, gạn lấy 5 ml ether, thêm 5 ml *amoniac đậm đặc (TT)*, lớp amoniac sẽ có màu đỏ.

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

Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254} (2 - 10 µm).

Dung môi khai triển: *Toluen - ethyl acetat - aceton - acid formic* (5 : 2 : 2 : 1).

Dung dịch thử: Lấy 0,25 g bột thô dược liệu, thêm 20 ml *methanol (TT),* siêu âm (490 W) trong 30 min hoặc đun hồi lưu trên cách thủy 30 min. Để nguội. Lọc, để bay hơi dịch lọc đến cạn. Hòa tan cắn bằng 2 ml *methanol (TT)* thu được dung dịch thử.

https://trungtamthuoc.com/

Dung dịch chất đối chiếu: Hòa tan 2,3,5,4'-tetrahydroxy stilben-2-O-beta-D-glucosid chuẩn trong *methanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ 1 mg/ml.
Dung dịch dược liệu đối chiếu: Nếu không có 2,3,5,4'-tetra hydroxystilben-2-O-beta-D-glucosid chuẩn thì dùng bột rễ củ Hà thủ ô đỏ (mẫu chuẩn thích hợp: dược liệu Việt Nam hoặc dược liệu nhập khẩu), chiết như mô tả trong phần Dung dịch thử.
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 trong không khí ở nhiệt độ phòng. Quan sát các vết dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có một vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với vết của 2,3,5,4'-tetrahydroxystilben-2-O-beta-D-glucosid trên sắc ký đồ của dung dịch chất đối chiếu hoặc trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đối chiếu.

Độ ẩm
Không quá 12,0 % (Phụ lục 9.6, 1 g, 105 °C, 5 h).

Tro toàn phần
Không quá 9,0 % (Phụ lục 9.8).

Tro không tan trong acid
Không quá 2,0 % (Phụ lục 9.7).

Tạp chất (Phụ lục 12.11)
Tạp chất khác: Không quá 0,5 %.
Tỷ lệ xơ gỗ: Không quá 1,0 %.

Chất chiết được trong dược liệu
Không ít hơn 5,0 %, tính theo dược liệu khô kiệt.
Tiến hành theo phương pháp chiết nóng (Phụ lục 12.10), dùng *ethanol 96 % (TT)* làm dung môi.

Kim loại nặng
Không quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8, phương pháp 3).
Dùng 1 g dược liệu để thử và 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Định lượng
Tiến hành Phương pháp sắc ký lỏng như mô tả trong chuyên luận Hà thủ ô đỏ.
Dược liệu phải chứa không ít hơn 0,4 % 2,3,5,4'-tetra-hydroxy stilben-2-O-beta-D-glucosid ($C_{20}H_{22}O_9$), tính theo dược liệu khô kiệt.

Bảo quản
Để nơi khô, trong đồ đựng kín, tránh mốc, mọt.

Tính vị, quy kinh
Vị đắng, hơi ngọt, hơi chát, tính ấm. Vào các kinh can, thận và tâm.

Công năng, chủ trị
Bổ can thận, ích khí, trừ phong, tiêu ung nhọt, giải độc nhẹ.
Chủ trị: cơ thể suy nhược, huyết hư, di tinh, đới hạ, đại tiện ra máu, ung nhọt.

Cách dùng, liều lượng
Ngày dùng từ 8 g đến 12 g (có thể dùng đến 20 g), dạng thuốc sắc hoặc rượu thuốc.

Kiêng kỵ
Người táo bón không nên dùng.
Không ăn các loại hành khi dùng thuốc vì hành làm thuốc phát tán không thu liễm vào huyết được.

HÒE (Nụ hoa)
Flos Styphnolobii japonici immaturus

Nụ hoa đã phơi hay sấy nhẹ đến khô của cây Hòe [*Styphnolobium japonicum* (L.) Schott, Syn. *Sophora japonica* L.], họ Đậu (Fabaceae). Khi trời khô ráo (thường vào buổi sáng), ngắt các chùm hoa chưa nở, tuốt lấy nụ, loại bỏ các bộ phận khác của cây, đem phơi hoặc sấy nhẹ đến khô.

Mô tả
Nụ khô có hình trụ không đều, được bao bọc toàn bộ bởi đài hoa, mặt ngoài màu vàng ngà, hơi xám, nâu nhạt hay vàng lục, dài 5 - 7 mm, đường kính 2 - 3 mm, có các nếp nhăn dọc. Phần đầu nụ tròn (cánh hoa cuộn lại), phần gốc nhọn dần và còn một đoạn cuống ngắn.
Hoa chưa nở có hình trụ dài, dài từ 4 mm đến 10 mm, đường kính 2 mm đến 4 mm. Phần gốc nhọn dần và còn một đoạn cuống ngắn. Phần đầu có cánh hoa chưa nở màu vàng ngà, cuộn lại với nhau, nhô ra khỏi đài. Đài hoa hình chuông, màu vàng xám, dài bằng 1/2 đến 2/3 chiều dài của hoa chưa nở, phía trên xẻ thành 5 răng nông.
Dược liệu có mùi thơm đặc trưng, vị hơi đắng.

Bột
Quan sát trên kính hiển vi thấy: Nhiều hạt phấn hình cầu, đường kính 16 µm, có 3 lỗ rãnh, bề mặt có nếp nhăn dạng mắt lưới. Lông che chở đa bào gồm 2 đến 4 tế bào, tế bào ở phía đầu dài và thuôn nhọn, tế bào ở chân ngắn. Mảnh biểu bì cánh hoa tế bào hình nhiều cạnh có nhiều vân nhỏ, sít nhau. Mảnh biểu bì đài hoa tế bào hình nhiều cạnh có mang lỗ khí (kiểu thập tự) và lông che chở. Mảnh mạch xoắn.

Định tính
A. Lấy 0,5 g bột dược liệu, thêm 10 ml *ethanol (TT)*. Đun sôi trong 3 min, để nguội, lọc. Dịch lọc (dung dịch A) dùng làm các phản ứng sau và dịch chấm sắc ký lớp mỏng.
Lấy 2 ml dung dịch A pha loãng với 10 ml *ethanol 90 % (TT)* rồi chia vào 3 ống nghiệm:

https://trungtamthuoc.com/

Ống 1: Thêm 5 giọt *acid hydrocloric (TT)* và ít bột *magnesi (TT)*, dung dịch chuyển dần từ màu vàng nhạt sang màu hồng rồi tím đỏ.
Ống 2: Thêm 2 giọt *dung dịch natri hydroxyd 20 % (TT)*, xuất hiện tủa vàng cam, tủa sẽ tan trong lượng dư thuốc thử.
Ống 3: Thêm 2 giọt *dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT)*, dung dịch có màu xanh rêu.
B. Nhỏ 2 giọt đến 3 giọt dung dịch A lên tờ giấy lọc, để khô, soi dưới ánh sáng tử ngoại (ở bước sóng 365 nm) sẽ quan sát thấy huỳnh quang màu vàng nâu.
C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel G.*
Dung môi khai triển: n-Butanol - acid acetic - nước (4 : 1 : 5).
Dung dịch thử: Dung dịch A.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan rutin chuẩn trong *ethanol 90 % (TT)* để được dung dịch có chứa 1 mg/ml.
Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết cùng phát quang màu nâu và tương đương về vị trí với vết rutin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Hiện màu bằng hơi *amoniac đậm đặc (TT)*, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết cùng màu vàng và tương đương về vị trí với vết rutin (R_f từ 0,5 đến 0,54) trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ ẩm
Không quá 11,0 % (Phụ lục 9.6, 2 g, 105 °C, 5 h).

Tro toàn phần
Không quá 10,0 % (Phụ lục 9.8).

Tạp chất (Phụ lục 12.11)
Tỷ lệ hoa đã nở: Không quá 10,0 %.
Tỷ lệ hoa sẫm màu: Không quá 1,0 %.
Các bộ phận khác của cây: Không quá 2,0 %.

Chất chiết được trong dược liệu
Tiến hành theo phương pháp chiết lạnh, Phụ lục 12.10.
Không ít hơn 25,0 % chất chiết được trong ethanol tính theo dược liệu khô kiệt, dùng *ethanol 50 % (TT)* làm dung môi.
Không ít hơn 20,0 % chất chiết được trong nước tính theo dược liệu khô kiệt, dùng *nước* làm dung môi.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - dung dịch acid acetic 1 % (40 : 60).
Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 0,1 g bột dược liệu nửa thô vào bình nón nút mài 100 ml, thêm 50,0 ml *methanol (TT)*, đậy nắp và cân. Lắc siêu âm trong 30 min, để nguội, cân lại. Bổ sung khối lượng mất đi bằng *methanol (TT)*, lắc đều, lọc. Bỏ 5 ml dịch lọc đầu, hút 2,0 ml dịch lọc vào bình định mức 10 ml, bổ sung *methanol (TT)* vừa đủ, trộn đều. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan rutin chuẩn trong *methanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ chính xác 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 257 nm.
Tốc độ dòng: 1,1 ml/min.
Thể tích tiêm: 10 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Số đĩa lý thuyết của cột tính trên pic rutin không nhỏ hơn 2000. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic rutin thu được từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.
Tính hàm lượng rutin trong dược liệu dựa vào diện tích pic rutin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{27}H_{30}O_{16}$ trong rutin chuẩn.
Dược liệu phải chứa không ít hơn 18,0 % rutin ($C_{27}H_{30}O_{16}$) tính theo dược liệu khô kiệt.

Chế biến
Hòe hoa sao vàng: Tiến hành theo phương pháp sao vàng (Phụ lục 12.20). Sao đến khi đến khi mặt ngoài dược liệu có màu vàng đậm, mùi thơm, bên trong vàng sáng. Lấy ra, để nguội.
Hòe hoa sao cháy: Tiến hành theo phương pháp sao cháy (Phụ lục 12.20). Sao đến khi đến khi mặt ngoài dược liệu có màu đen, bên trong có màu nâu hơi vàng, có mùi thơm. Lấy ra, để nguội.

Bảo quản
Để nơi khô, trong đồ đựng kín, tránh mốc, mọt.

Tính vị, quy kinh
Vị hơi đắng, tính hơi hàn. Vào các kinh can, đại tràng.

Công năng, chủ trị
Lương huyết chỉ huyết, thanh can tả hỏa, hạ huyết áp. Chủ trị: Trĩ xuất huyết, ho ra máu, băng huyết, tăng huyết áp, đau mắt đỏ do can hỏa vượng, đầu đau, đại tiểu tiện ra máu.

Cách dùng, liều lượng
Ngày dùng từ 6 g đến 12 g, dạng thuốc sắc hoặc hãm uống như chè.
Hòe hoa sao vàng dùng trong các trường hợp huyết nhiệt, xơ vữa mạch, huyết áp tăng.
Hòe hoa sao cháy dùng trong các trường hợp xuất huyết.

Kiêng kỵ
Không có thực hỏa không được dùng.
Không dùng cho phụ nữ có thai.

https://trungtamthuoc.com/

KHIẾM THỰC (Hạt)
Semen Euryales

Hạt của quả chín đã phơi hay sấy khô của cây Khiếm thực (*Euryale ferox* Salisb.), họ Súng (Nymphaeaceae). Thu hoạch vào cuối mùa thu đầu mùa đông. Thu hái quả chín, loại bỏ vỏ quả, lấy hạch cứng, rửa sạch, loại bỏ vỏ cứng, lấy nhân hạt, phơi hoặc sấy khô.

Mô tả
Hạt hình cầu, thường bị vỡ; hạt nguyên có đường kính 5 mm đến 10 mm, mặt ngoài có vỏ lụa, một đầu màu nâu đỏ hoặc đỏ nâu, đầu còn lại màu trắng vàng chiếm khoảng 1/3 hạt và có vết lõm là rốn hạt dạng điểm. Khi bỏ vỏ lụa hạt sẽ có màu trắng. Chất tương đối cứng. Mặt gãy màu trắng, chất bột. Không mùi, vị nhạt.

Bột
Màu trắng ngà, vị nhạt. Quan sát trên kính hiển vi thấy: Nhiều hạt tinh bột hình cầu, đường kính 1 µm đến 3 µm, rốn hạt không rõ, bề mặt hạt không nhẵn. Nhiều hạt tinh bột tập trung thành khối lớn. Các mảnh vỏ hạt màu nâu đỏ (nếu dược liệu còn vỏ lụa).

Định tính
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* F_{254}.
Dung môi khai triển: n-Hexan - aceton (5 : 1).
Dung dịch thử: Lấy 0,5 g bột dược liệu, thêm 30 ml *dicloromethan (TT),* lắc siêu âm 15 min, lọc, cô dịch lọc trên cách thủy đến cắn. Hòa tan cắn với 2 ml *ethyl acetat (TT)* được dung dịch chấm sắc ký.
Dung dịch dược liệu đối chiếu: Lấy 0,5 g bột Khiếm thực (mẫu chuẩn), chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.
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. Phun *dung dịch acid sulfuric 10 % trong ethanol (TT)*, sấy bản mỏng ở 105 °C đến khi xuất hiện vết. Quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đối chiếu.

Độ ẩm
Không quá 13,0 % (Phụ lục 9.6, 1 g, 105 °C, 4 h).

Tạp chất (Phụ lục 12.11)
Tỷ lệ nhân hạt biến màu: Không quá 1,0 %.
Tạp chất khác: Không quá 0,5 %.

Tỷ lệ vụn nát
Qua rây có kích thước mắt rây 4 mm: Không quá 30 % (Phụ lục 12.12).

Tro toàn phần
Không quá 1,0 % (Phụ lục 9.8).

Chế biến
Khiếm thực sao vàng: Tiến hành theo phương pháp sao vàng (Phụ lục 12.20). Đem khiếm thực đã bỏ vỏ lụa sao nhỏ lửa tới khi bên ngoài có màu vàng hoặc hơi vàng.
Khiếm thực sao cám: Tiến hành theo phương pháp sao cám (Phụ lục 12.20). Lấy khiếm thực đã bỏ vỏ lụa, sao với cám, cho tới khi bên ngoài có màu hơi vàng. 10 kg dược liệu dùng 1 kg cám gạo.
Mô tả: Hình dạng giống như dược liệu chưa sao, mặt ngoài có màu nâu thẫm, phía trong hạt có màu vàng hoặc hơi vàng, mùi thơm. Vị hơi ngậy, hơi chát.
Độ ẩm: Không quá 10,0 % (Phụ lục 9.6, 1 g, 105 °C, 4 h).
Định tính, Tỷ lệ vụn nát, Tro toàn phần: Tiến hành tương tự như đối với dược liệu chưa sao cám.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, để nơi thoáng khô, tránh mọt.

Tính vị, quy kinh
Vị ngọt, hơi chát, tính bình. Vào các kinh tỳ, thận.

Công năng, chủ trị
Ích thận cố tinh, kiện tỳ chỉ tả, khứ thấp chỉ đới. Chủ trị: Mộng tinh, di tinh, hoạt tinh, đái són, đái rắt. Tiêu chảy lâu ngày, bạch trọc, đới hạ.

Cách dùng, liều lượng
Ngày dùng từ 8 g đến 16 g có thể dùng đến 30 g nếu bệnh nặng, dạng thuốc sắc hoặc hoàn, tán. Thường phối hợp với các vị thuốc khác.

Kiêng kỵ
Đại tiện táo bón, tiểu tiện bí không nên dùng.

LONG NHÃN
Arillus Longan

Áo hạt (cùi) của quả đã phơi hay sấy khô của cây Nhãn (*Dimocarpus longan* Lour.), họ Bồ hòn (Sapindaceae). Thu hái quả đã chín vào mùa hạ và mùa thu. Tùy theo cách chế biến long nhãn sẽ có màu khác nhau.

Mô tả
Cùi quả nhãn dày mỏng không đều, dẹt, có vết rách theo thớ dọc, màu vàng cánh gián đến nâu hoặc màu vàng nhạt đến vàng, trong mờ, mặt ngoài nhẵn bóng (với long nhãn màu vàng cánh gián đến nâu) hoặc mặt ngoài nhăn, không phẳng, mặt trong sáng bóng (với long nhãn màu vàng nhạt đến vàng), có vân dọc nhỏ, dài 1,5 cm, rộng 2 cm đến 4 cm, dày từ 0,1 cm đến 0,2 cm. Thể chất mềm nhuận, dẻo, sờ không dính tay. Mùi thơm, vị ngọt nhẹ.

Vi phẫu
Mặt cắt ngang: Biểu bì ngoài gồm một hàng tế bào hình gần vuông, không rõ thành tế bào. Biểu bì trong gồm một

https://trungtamthuoc.com/

hàng tế bào thành hơi dày và được phủ một lớp cutin. Giữa biểu bì ngoài và biểu bì trong là những tế bào mô mềm lớn, thành mỏng, không đều nhau, bị biến dạng, kích thước từ rất bé đến 310 µm, xếp thành nhiều hàng.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254} (2 - 10 µm).

Dung môi khai triển: n-Butanol - acid acetic (4 : 5).

Dung dịch thử: Lấy 0,5 g dược liệu đã cắt nhỏ, thêm 10 ml *nước*, đun sôi nhẹ trong 5 min (bù nước trong quá trình đun nếu cần), để nguội, lọc, dùng dịch lọc làm dịch chấm sắc ký.

Dung dịch dược liệu đối chiếu: Lấy 0,5 g Long nhãn (mẫu chuẩn), tiến hành chiết tương tự như mô tả ở phần Dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 8 cm, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng, phun *dung dịch vanilin - acid sulfuric (TT)*, sấy ở 100 °C đến khi hiện rõ vết. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng thường hoặc dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 365 nm.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đối chiếu.

Độ ẩm

Không quá 15,0 % (Phụ lục 9.6, 1 g, 100 °C, 4 h).

Tro toàn phần

Không quá 4,0 % (Phụ lục 9.8).

Tạp chất (Phụ lục 12.11).

Tỷ lệ màu nâu sẫm không quá 5,0 % (đối với Long nhãn có màu vàng nhạt đến vàng).

Chất chiết được trong dược liệu

Không ít hơn 70,0 %, tính theo dược liệu khô kiệt.

Tiến hành theo phương pháp chiết nóng (Phụ lục 12.10), dùng *nước* làm dung môi.

Giới hạn nhiễm khuẩn

Đạt yêu cầu đối với thuốc uống có nguồn gốc tự nhiên (Phụ lục 13.6).

Chế biến

Cách 1: Để nguyên chùm quả, phơi nắng to hoặc sấy ở nhiệt độ từ 60 °C đến 100 °C, thỉnh thoảng đảo đều, đến khi lắc quả có tiếng kêu lóc cóc (thời gian phơi hoặc sấy khoảng 8 h đến 10 h), bóc bỏ vỏ cứng và hạt, lấy cùi và tiếp tục sấy ở 60 °C đến 80 °C đến khi sờ không dính tay (độ ẩm dược liệu dưới 15,0 %) là đạt yêu cầu. Chú ý giữ vệ sinh khi bóc cùi và khi sấy, phơi. Chùm quả trước khi phơi hoặc sấy có thể nhúng nước sôi từ 1 min đến 2 min. Long nhãn thu được có màu cánh gián.

Cách 2: Dùng dụng cụ chuyên dụng để bóc vỏ đầu núm quả, bỏ hạt, bóc vỏ, lấy cùi nhãn xếp thành 1 lớp trên giàn sấy, sấy khô ở nhiệt độ cao (khoảng 100 °C) trong 3 - 4 h. Tiếp tục sấy ở 80 - 90 °C đến gần khô và sấy ở nhiệt độ 60 °C đến khô (sờ không dính tay, thời gian sấy khoảng khoảng 3 - 4 h). Long nhãn thu được có màu vàng ngà đến vàng.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, có lót thêm chất chống ẩm. Để nơi khô, mát, tránh mốc, mọt, đề phòng dược liệu bị ẩm ướt, chua và biến màu. Thường dùng trong vòng 6 tháng kể từ ngày bào chế. Nếu long nhãn bị mốc, chảy nhựa chuyển màu đen không được dùng.

Tính vị, quy kinh

Vị ngọt, tính bình. Vào các kinh tâm, tỳ.

Công năng, chủ trị

Ích can, an thần, định chí, bổ tâm, bổ ty, bổ huyết. Chủ trị: Do lao lực nhiều, ăn ngủ kém, khí huyết hao tổn sinh chứng mất ngủ, tim hồi hộp, mệt mỏi, có trường hợp rối loạn nhịp tim, khí lực sút kém, da vàng.

Cách dùng, liều lượng

Ngày dùng từ 6 g đến 12 g. Dạng thuốc sắc hoặc thuốc viên hoặc hoàn tùy theo bài thuốc. Nếu tán bột làm viên hoàn thì thái nhỏ long nhãn, tán thô các vị thuốc khác, sau đó trộn đều các vị với nhau rồi tán thành bột mịn.

Kiêng kỵ

Ngoại cảm có hỏa uất phần huyết, các bệnh tích nước trong cơ thể không dùng.

MỘT DƯỢC (Gôm nhựa)

Myrrha

Chất gôm nhựa của cây Một dược [*Commiphora myrrha* (Nees) Engl.] và cây *Balsamodendron chrenbergianum* Berg., họ Trám (Burseraceae). Thu hoạch từ tháng 7 đến 9 là tốt nhất, khi đó lượng Một dược nhiều, chất lượng tốt. Năm sau, từ tháng 1 đến 3 lại có thể thu hoạch được. Thu lấy nhựa cây được chảy ra từ vết nứt tự nhiên của cây Một dược hoặc để thu hoạch được nhiều, thì có thể khía sâu vào vỏ thân và cành to để nhựa mới chảy ra thành giọt sền sệt như dầu đặc, màu trắng hoặc vàng nhạt, dần dần biến thành khối cục cứng trong không khí, có màu vàng sẫm, nâu vàng hoặc có khi đỏ nhạt, cuối cùng là màu đỏ sẫm. Thu lấy nhựa, loại bỏ tạp chất.

Mô tả

Một dược thiên nhiên: Có dạng khối, cục, hạt không đều, cục lớn dài 6 cm. Mặt ngoài màu nâu vàng hoặc nâu đỏ, có khi trong mờ. Một số khối có màu đen nâu, nhiều dầu,

https://trungtamthuoc.com/

được phủ bụi phấn màu nâu vàng đất. Chất cứng, giòn. Mặt bị vỡ không phẳng. Có mùi thơm đặc biệt. Vị đắng hơi cay. Loại có màu nâu vàng, mặt vỡ hơi trong, tinh dầu nhuận, hương thơm nồng, vị đắng, không có tạp là tốt.

Bột

Bột có màu nâu đỏ hoặc màu vàng nâu. Lên tiêu bản bột bằng *dung dịch cloral hydrat (TT)*, quan sát trên kính hiển vi thấy: mảnh bần màu nâu đỏ; các tế bào cứng hình đa giác hoặc thuôn dài nằm đơn lẻ hoặc thành đám, thành dày một bên, hóa gỗ và có nhiều lỗ nhỏ (rỗ), bên trong có chứa chất màu nâu; mảnh mô mềm tế bào thành mỏng và các sợi mô cứng; tinh thể calci oxalat hình đa giác hoặc lăng trụ không đều, kích thước khoảng 10 - 25 µm.

Định tính

A. Lấy vài hạt nhỏ, cho thêm *dung dịch vanilin trong acid hydrocloric (TT)*, lắc đều, sẽ có màu đỏ thắm.

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

Bản mỏng: *Silica gel 60F*$_{254}$.

Dung môi khai triển: *Cyclohexan - di-isopropyl ether - acid acetic băng* (60 : 40 : 10).

Dung dịch thử: Lấy 0,2 g bột, thêm 4 ml *ethanol 96 % (TT)*, lắc siêu âm trong 10 min, lọc. Dịch lọc dùng để chấm sắc ký.

Dung dịch dược liệu đối chiếu: Lấy 0,2 g Một dược (mẫu chuẩn), tiến hành chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

Dung dịch kiểm tra: Hòa tan 10 mg *thymol (TT)* và 40 µl *anethol (TT)* trong 10 ml *ethanol 96 % (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên thành các vạch dài khoảng 8 mm. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Phun *dung dịch anisaldehyd (TT)*, sấy bản mỏng ở 100 °C đến khi hiện rõ vết, quan sát bản mỏng dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ của dung dịch kiểm tra phải có 2 vết tách nhau hoàn toàn trong đó có một vết màu vàng cam của thymol và một vết màu tím của anethol nằm ngay phía trên vết thymol. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đối chiếu.

Độ ẩm

Không quá 15,0 % (Phụ lục 9.6, 1,000 g, 105 °C, 2 h).

Tro toàn phần

Không quá 15,0 % (Phụ lục 9.8).

Tro không tan trong acid

Không quá 10,0 % (Phụ lục 9.7).

Tạp chất

Vỏ cây còn sót lại không quá 2,0 % (Phụ lục 12.11).

Cắn không tan trong ethanol

Không quá 75 %.

Cân chính xác khoảng 1,00 g bột dược liệu đã qua rây 250 vào trong bình nón. Thêm 30 ml *ethanol 96 % (TT)* và lắc mạnh trong 10 min. Để lắng, gạn dịch chiết và lọc qua giấy lọc đã được sấy ở 100 - 105 °C đến khối lượng không đổi. Cắn ở trong bình nón được chiết như trên 2 lần nữa, mỗi lần 20 ml *ethanol 96 % (TT)*. Dùng *ethanol 96 % (TT)* chuyển toàn bộ cắn trong bình nón vào giấy lọc trên. Sấy cắn và giấy lọc ở 100 - 105 °C đến khối lượng không đổi. Tính phần trăm lượng cắn không tan theo dược liệu nguyên trạng.

Chế biến

Tẩm dấm sao (Phụ lục 12.20): Trộn đều Một dược sạch với dấm, ủ một thời gian (khoảng 30 phút) đến khi dược liệu ngấm đều và trở lên ẩm, cho hỗn hợp vào chảo sao nhỏ lửa đến khi mặt ngoài sáng bóng, lấy ra để nguội. Cứ 100 kg Một dược dùng 6 L dấm.

Bột Một dược: Lấy Một dược sạch, giã vụn, sao qua với Đăng tâm thảo, tán bột mịn. Cứ 40 g Một dược dùng 1 g Đăng tâm thảo.

Bột Một dược thủy phi: Cho ít rượu vào Một dược, nghiền nát, cho nước vào thủy phi đến bột mịn, phơi khô.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, để nơi khô, mát, tránh ẩm.

Tính vị, quy kinh

Vị đắng, tính bình. Vào các kinh can, tâm, tỳ.

Công năng, chủ trị

Hoạt huyết, khứ ứ, chỉ thống tiêu sưng, sinh cơ, thông kinh.

Chủ trị: Kinh bế, thống kinh, đau thượng vị, nhọt độc sưng đau, sưng đau do sang chấn, trĩ, mục trướng (đục thủy tinh thể). Dùng ngoài để thu miệng, lên da non vết loét lâu lành.

Cách dùng, liều lượng

Ngày dùng từ 4 g đến 12 g, dạng thuốc sắc hoặc hoàn tán. Dùng ngoài tán bột để bôi, đắp.

Kiêng kỵ

Phụ nữ có thai, mụn nhọt đã vỡ không nên dùng.

MUỒNG TRÂU (Lá)

Folium Sennae alatae

Lá chét phơi hay sấy khô của cây Muồng trâu [*Senna alata* (L.) Roxb.; Syn. *Cassia alata* L.], họ Vang (Caesalpiniaceae). Thu hoạch vào mùa hạ, hái lấy lá, phơi âm can hoặc sấy nhẹ hay sao đến khô.

Mô tả

Lá kép hình lông chim, dài 30 cm đến 40 cm, gồm 8 đến 12 đôi lá chét. Lá chét hình trứng hoặc hình ô van đều, có khi gần giống hình chữ nhật nhưng góc tròn, gốc lá hơi lệch (bất đối), dài 5 cm đến 13 cm, rộng 2,5 cm đến 7 cm.

https://trungtamthuoc.com/

Cuống lá chét ngắn hơi phình to ở gốc, gân lá hình lông chim. Mặt trên lá có màu xanh lục đậm hơn mặt dưới, hai mặt nhẵn. Mép lá nguyên.

Vi phẫu

Phần gân giữa: Gân giữa của lá có mặt trên phẳng, mặt dưới lồi. Biểu bì trên và biểu bì dưới có lông che chở đơn bào ngắn, đầu nhọn, mặt dưới có mật độ lông dày hơn. Các tế bào mô dày góc xếp thành đám nằm sát biểu bì. Mô mềm gồm những tế bào to, thành mỏng. Một vòng mô cứng bao quanh cung libe-gỗ tạo thành một vòng kín hình tim, gồm những tế bào có thành dày. Cung libe-gỗ nằm giữa gân lá, hai đầu cung cuộn vào phía trong nhưng không giáp nhau: Libe nằm thành từng đám nhỏ liên tục, gồm những tế bào nhỏ thành nhăn nheo, xen kẽ với các đám libe là mô mềm libe tế bào to hơn, tròn, thành mỏng; gỗ tập trung thành một đám dày, gồm những tế bào có thành hóa gỗ ở vùng mặt trên cuống lá và tạo một vòng cung gồm những mạch gỗ xếp thành dãy ở mặt dưới vùng cuống lá. Phía dưới vòng mô cứng gần biểu bì dưới có các tế bào mô mềm đặc xếp thành hình chữ V chạy theo phần cung lồi của mặt dưới gân lá. Tinh thể calci oxalat hình lập phương nằm trong những tế bào mô mềm ven theo cung mô cứng.

Phần phiến lá: Biểu bì trên và biểu bì dưới có lông che chở đơn bào ngắn, đầu nhọn, biểu bì dưới có u lồi cutin. Nằm sát biểu bì trên là lớp mô giậu chiếm gần 1/2 bề dày của phiến lá. Mô mềm phiến lá tế bào thành mỏng thỉnh thoảng có những khuyết hình xoan. Tiếp giáp với mô giậu và nằm trong mô mềm là các bó libe-gỗ của gân phụ.

Bột

Bột màu xanh hoặc xanh hơi vàng, chất xốp nhẹ. Quan sát trên kính hiển vi thấy: mảnh biểu bì của phiến lá tế bào thành mỏng ngoằn nghèo mang lông che chở đơn bào ngắn, đầu nhọn, lỗ khí kiểu song bào và u lồi cutin. Mảnh biểu bì của cuống lá và gân lá tế bào hình chữ nhật mang lông che chở đơn bào. Lông đơn bào bị gãy. Mảnh mô mềm tế bào thành mỏng, hình đa giác. Các tinh thể calci oxalat hình khối lập phương nằm riêng lẻ hoặc trên sợi. Mảnh mạch điểm, mạch mạng, mạch xoắn và mạch vạch.

Định tính

A. Lấy khoảng 25 mg bột dược liệu vào bình nón nút mài, thêm 50 ml *nước*, 2 ml *acid hydrocloric (TT)*. Đun nóng trong cách thủy 15 min, để nguội, chuyển vào bình gạn, lắc với 40 ml *ether ethylic (TT)*. Gạn lấy lớp ether, lọc qua *natri sulfat khan (TT)*. Lấy 5 ml dịch lọc, bốc hơi trên cách thủy đến cắn, để nguội cắn, thêm vào cắn 5 ml *dung dịch amoniac loãng (TT),* xuất hiện màu vàng hoặc màu cam. Đun nóng dung dịch này trên cách thủy 2 min, xuất hiện màu hồng hoặc đỏ.

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

Bản mỏng: *Silica gel 60F$_{254}$.*

Dung môi khai triển: *Propanol - ethyl acetat - nước - acid acetic băng* (40 : 40 : 30 : 1).

Dung dịch thử: Lấy 0,5 g bột dược liệu, thêm 5 ml hỗn hợp *ethanol 96 % - nước* (1 : 1), đun nóng trên bếp và lấy ra ngay khi sôi, để nguội. Lọc hoặc ly tâm 3000 rpm, sử dụng dịch trong để chấm sắc ký.

Dung dịch dược liệu đối chiếu: Lấy 0,5 g bột lá Muồng trâu (mẫu chuẩn), tiến hành chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên thành các vạch dài 1 cm. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, phun dung dịch *acid nitric (TT)* 20 % (tt/tt). Sấy bản mỏng ở 120 °C trong 10 min. Để nguội rồi phun tiếp dung dịch *kali hydroxyd (TT)* 5 % trong *ethanol 50 % (TT)* đến khi hiện rõ vết. Quan sát dưới ánh sáng thường (để bản mỏng khoảng 3 h sau khi phun các vết sẽ bắt màu rõ hơn). Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ ẩm

Không quá 12,0 % (Phụ lục 9.6, 1 g, 105 °C, 2 h).

Tro toàn phần

Không quá 12,0 % (Phụ lục 9.8).

Tro không tan trong acid

Không quá 2,5 % (Phụ lục 9.7).

Tạp chất

Không quá 3 % các bộ phận khác của cây và không quá 1 % tạp chất vô cơ (Phụ lục 12.11).

Định lượng

Tiến hành định lượng trong điều kiện tránh ánh sáng.

Cân chính xác khoảng 0,35 g bột dược liệu (qua rây số 180) cho vào bình nón 100 ml. Thêm chính xác 30,0 ml *nước*, lắc đều, cân. Đun hồi lưu trong cách thủy sôi trong 15 min. Để nguội, cân lại, bù khối lượng đã mất bằng *nước*. Ly tâm 3000 rpm, lấy 20,0 ml dịch ly tâm chuyển vào bình gạn, thêm 0,1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT),* lắc với *cloroform (TT)* 3 lần, mỗi lần 15 ml. Gạn bỏ lớp cloroform, thêm 0,10 g *natri hydrocarbonat (TT),* lắc trong 3 min. Ly tâm 3000 rpm, lấy 10,0 ml dịch ly tâm vào bình nón nút mài 100 ml. Thêm 20 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*, trộn đều. Đặt bình nón vào nồi cách thủy sao cho lớp nước trong nồi cao hơn lớp chất lỏng trong bình nón, đun hồi lưu trong 20 min. Thêm 3 ml *acid hydrocloric (TT)* và tiếp tục đun 20 min nữa, trong quá trình đun thỉnh thoảng lắc để hòa tan tủa. Để nguội, chuyển hỗn hợp vào bình gạn, lắc với *ether ethylic (TT)* 3 lần, mỗi lần 25 ml (Chú ý: Dùng *ether ethylic (TT)* để tráng rửa bình nón, chuyển mẫu vào bình gạn). Gộp các dịch chiết ether, rửa bằng *nước* 2 lần,

https://trungtamthuoc.com/

mỗi lần 15 ml. Gạn lấy lớp ether, chuyển vào bình định mức 100,0 ml, thêm *ether ethylic (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lấy chính xác 10,0 ml dung dịch thu được, để bay hơi cẩn thận đến khô. Hòa tan cắn vừa đủ trong 10,0 ml dung dịch *magnesi acetat (TT)* 0,5 % trong *methanol (TT)*. Đo độ hấp thụ của dung dịch này ở bước sóng 515 nm (Phụ lục 4.1), so sánh với mẫu trắng là *methanol (TT)*.

Hàm lượng phần trăm (X %) của hydroxyanthracen glycosid tính theo sennosid B và tính theo dược liệu khô kiệt được tính theo công thức sau:

$$X\ \% = \frac{A \times 1{,}25 \times 100}{m \times (100 - r)}$$

Trong đó:

A: độ hấp thụ của mẫu thử ở bước sóng 515 nm.

m: khối lượng cân mẫu thử (g).

r: độ ẩm của dược liệu (%).

Lấy 240 là giá trị A (1 %, 1 cm) của sennosid B ở bước sóng 515 nm.

Hàm lượng hydroxyanthracen glycosid trong dược liệu tính theo sennosid B ($C_{42}H_{38}O_{20}$) không được ít hơn 0,6 % tính theo dược liệu khô kiệt.

Bảo quản

Để nơi khô, mát, tránh ánh sáng.

Tính vị, quy kinh

Vị cay, tính ôn. Vào các kinh can, đại trường.

Công năng, chủ trị

Nhuận tràng, thanh gan mật, tiêu viêm, sát trùng, khu phong, giải độc. Chủ trị: Táo bón (dùng dược liệu khô), viêm gan, vàng da (dùng dược liệu đã sao vàng).

Dùng ngoài chữa hắc lào, viêm da cơ địa, ngứa lở (dùng lá tươi).

Cách dùng, liều lượng

Ngày dùng từ 16 g đến 32 g (nhuận tràng), 8 g đến 12 g (viêm gan, vàng da), dạng thuốc sắc.

Dùng ngoài: Lượng thích hợp, lấy lá tươi, rửa sạch, giã nát, lấy nước cốt bôi chỗ viêm, đau hoặc bôi chỗ bị hắc lào sau khi cạo nhẹ lớp vảy.

Kiêng kỵ

Phụ nữ có thai, tỳ vị hư hàn không nên dùng kéo dài.

NGŨ GIA BÌ GAI (Vỏ rễ, vỏ thân)

Cortex Acanthopanacis trifoliati

Vỏ rễ và vỏ thân đã phơi hay sấy khô của cây Ngũ gia bì gai [*Acanthopanax trifoliatus* (L.) Voss., syn. *Zanthoxylum trifoliatum* L.; *Acanthopanax trifoliatum* (L.) Merr.; *Panax aculeatus* Ait.; *Acanthopanac aculeatum* (Ait.) H. Witle], họ Nhân sâm (Araliaceae). Thu hoạch vỏ thân vào mùa thu hoặc đầu mùa đông, thu hoạch vỏ rễ vào tháng 2 và tháng 3; Sau khi bóc lấy vỏ, cạo bỏ lớp bần ở ngoài, phơi trong bóng râm cho bớt nước, ủ vào lá chuối khô 7 ngày đêm, đảo đều để giữ mùi thơm ổn định, phơi trong bóng râm cho thật khô.

Mô tả

Vỏ rễ: Mảnh vỏ cuộn hình lòng máng hoặc các đoạn rễ nhỏ, dài tới 20 cm. Mảnh vỏ rộng tới 1 cm, dày tới 3 mm. Mặt ngoài các vỏ rễ có lớp bần mỏng, màu vàng nâu nhạt có một số đoạn rách nứt để lộ lớp trong màu nâu thẫm. Mặt bẻ lởm chởm. Chất nhẹ, giòn, hơi xốp. Vị cay hơi đắng. Mùi thơm nhẹ.

Vỏ thân, cành: Dược liệu là các dải vỏ, dài 10 - 20 cm, rộng 0,5 - 1 cm, thường quấn vào nhau. Mặt ngoài các dải vỏ có lớp bần mỏng, màu nâu xám hoặc xám xanh, nhẵn hay hơi nhăn nheo, đôi khi mang gai nhọn. Chất dai, khó bẻ. Vị cay hơi đắng. Mùi thơm nhẹ.

Vi phẫu (vỏ thân)

Lớp bần gồm một số hàng tế bào hình chữ nhật, xếp chồng lên nhau thành dãy xuyên tâm đều đặn. Tầng phát sinh bần lục bì gồm một lớp tế bào hình chữ nhật. Mô mềm gồm những tế bào thành mỏng, hình dạng méo mó. Trong mô mềm vỏ rải rác có ống tiết và tinh thể calci oxalat hình cầu gai. Sợi mô cứng xếp thành từng đám rải rác theo một vòng không liên tục giữa ranh giới mô mềm và libe. Vùng libe dày có các tia tủy xuyên tâm. Tầng sinh libe-gỗ.

Bột

Quan sát trên kính hiển vi thấy: Mảnh mô cứng tế bào hình chữ nhật hoặc hình nhiều cạnh màu vàng nhạt, thành rất dày, ống trao đổi rõ, đứng riêng lẻ hoặc tụ lại từng đám. Sợi thành dày, có ống trao đổi rõ. Mảnh bần với tế bào hình nhiều cạnh, thành dày, màu vàng nhạt. Mảnh mô mềm tế bào hình nhiều cạnh, thành mỏng, chứa nhiều hạt tinh bột nhỏ hình nhiều cạnh, đơn hoặc kép. Tinh thể calci oxalat hình cầu gai, có đường kính 12 µm đến 40 µm.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel G.*

Dung môi khai triển: *n-Hexan - ethyl acetat* (3 : 1).

Dung dịch thử: Ngâm 0,5 g bột dược liệu với 5 ml *ethanol 96 % (TT)*, đun trong cách thủy hoặc siêu âm khoảng 15 min, lọc lấy phần dịch trong.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 0,5 g bột Ngũ gia bì gai (mẫu chuẩn), tiến hành chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

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 ở nhiệt độ phòng. Phun *dung dịch acid sulfuric 10 % trong ethanol (TT)*. Sấy bản mỏng ở 105 °C khoảng 5 min. Quan sát dưới ánh sáng thường hoặc ánh sáng tử ngoại bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử

https://trungtamthuoc.com/

phải cho các vết có cùng màu sắc và giá trị R_f với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ ẩm

Không quá 12,0 % (Phụ lục 12.13). Dùng 10 g dược liệu đã cắt nhỏ.

Tro toàn phần

Không quá 6,5 % (Phụ lục 9.8).

Tro không tan trong acid

Không quá 4,0 % (Phụ lục 9.7).

Tạp chất

Không quá 1,0 % (Phụ lục 12.11).

Chất chiết được trong dược liệu

Không ít hơn 2,0 %, tính theo dược liệu khô kiệt.

Tiến hành theo phương pháp chiết nóng (Phụ lục 12.10), dùng *ethanol 96 % (TT)* làm dung môi.

Chế biến

Lấy dược liệu khô, thái thành khúc 3 cm, sấy nhẹ cho khô để tránh ẩm mốc. Nếu điều trị bệnh ở phần huyết thì tẩm rượu sao (Phụ lục 12.20) có mùi thơm.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, để nơi khô, mát, tránh mất mùi thơm và mốc mọt.

Tính vị, quy kinh

Vị cay, hơi đắng, tính ôn. Vào các kinh can, thận.

Công năng, chủ trị

Trừ phong thấp, mạnh gân cốt, bổ can thận. Chủ trị: Phong hàn, phong thấp tê đau, gân cốt mềm yếu, đau bụng do sán khí, chứng phong bại, liệt dương.

Cách dùng, liều lượng

Ngày dùng từ 6 g đến 12 g, dạng thuốc sắc hoặc ngâm rượu.

Kiêng kỵ

Âm hư hỏa vượng không phải phong thấp thì không được dùng.

PHAN TẢ DIỆP (Lá)

Folium Cassiae angustifoliae

Lá chét phơi hay sấy khô của cây Phan tả diệp (*Cassia angustifolia* Vahl), họ Vang (Caesalpiniaceae). Thu hoạch vào mùa hạ, hái lấy lá, phơi âm can hoặc sấy nhẹ hay sao đến khô.

Mô tả

Lá chét hình thuôn dài hoặc hình mũi mác, màu xanh lục hơi vàng hoặc màu xanh lục nâu, gốc lá hơi lệch (bất đối), dài 15 đến 50 mm, rộng 7 đến 20 mm ở phần trung tâm. Hai bề mặt lá nhẵn hoặc gần như nhẵn, gân lá hơi nổi. Chỉ số lỗ khí: 10 - 12, 5 -15.

Bột

Bột màu lục sáng hoặc hoặc lục vàng, chất xốp nhẹ. Quan sát trên kính hiển vi thấy: mảnh biểu bì của phiến lá gồm các tế bào hình đa giác thành mỏng mang lông che chở đơn bào ngắn, đầu nhọn thành có chứa các hạt hoặc các vết sẹo, lỗ khí kiểu song bào, và thường đi kèm với mô giậu. Lông đơn bào bị gãy. Mảnh mô mềm phiến lá gồm các tế bào thành mỏng, một số tế bào có chứa tinh thể calci oxalat. Sợi mang tinh thể calci oxalat hình lăng trụ. Các tinh thể calci oxalat nằm riêng lẻ hoặc tập trung thành đám hình cầu gai. Các mảnh mạch.

Định tính

A. Lấy khoảng 25 mg bột dược liệu vào bình nón nút mài, thêm 50 ml *nước*, 2 ml *acid hydrocloric (TT)*. Đun nóng trong cách thủy 15 min, để nguội, chuyển vào bình gạn, lắc với 40 ml *ether ethylic (TT)*. Gạn lấy lớp ether, lọc qua *natri sulfat khan (TT)*. Lấy 5 ml dịch lọc, bốc hơi trên cách thủy đến cắn, để nguội, thêm vào cắn 5 ml *dung dịch amoniac loãng (TT)*, xuất hiện màu vàng hoặc màu cam. Đun nóng dung dịch này trên cách thủy 2 min, xuất hiện màu hồng hoặc đỏ.

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

Bản mỏng: *Silica gel* $60F_{254}$.

Dung môi khai triển: *Propanol - ethyl acetat - nước - acid acetic băng* (40 : 40 : 30 : 1).

Dung dịch thử: Lấy 0,5 g bột dược liệu, thêm 5 ml hỗn hợp *ethanol 96 % - nước* (1 : 1), đun nóng trên bếp và lấy ra ngay khi sôi, để nguội. Lọc hoặc ly tâm 3000 rpm, sử dụng dịch lọc hoặc dịch ly tâm để chấm sắc ký.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 0,5 g bột lá Phan tả diệp (mẫu chuẩn), tiến hành chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên thành các vạch dài 1 cm. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, phun dung dịch *acid nitric (TT)* 20 % (tt/tt). Sấy bản mỏng ở 120 °C trong 10 min. Để nguội rồi phun tiếp dung dịch *kali hydroxyd (TT)* 5 % trong *ethanol 50 % (TT)* đến khi hiện rõ vết. Quan sát dưới ánh sáng thường (để bản mỏng khoảng 3 h sau khi phun các vết sẽ bắt màu rõ hơn). Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ ẩm

Không quá 10,0 % (Phụ lục 9.6, 1 g, 105 °C, 5 h).

Tro toàn phần

Không quá 12,0 % (Phụ lục 9.8).

https://trungtamthuoc.com/

Tro không tan trong acid
Không quá 2,5 % (Phụ lục 9.7).

Tạp chất
Không quá 4,0 % (Phụ lục 12.11).

Định lượng
Tiến hành định lượng trong điều kiện tránh ánh sáng.
Cân chính xác khoảng 0,15 g bột dược liệu (qua rây số 180) cho vào bình nón 100 ml. Thêm chính xác 30,0 ml *nước,* lắc đều, cân. Đun hồi lưu trong cách thủy sôi trong 15 min. Để nguội, cân lại, bù khối lượng đã mất bằng *nước*. Ly tâm 3000 rpm, lấy 20,0 ml dịch ly tâm chuyển vào bình gạn, thêm 0,1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT),* lắc với *cloroform (TT)* 3 lần, mỗi lần 15 ml. Gạn bỏ lớp cloroform, thêm 0,10 g *natri hydrocarbonat (TT),* lắc trong 3 min. Ly tâm 3000 rpm, lấy 10,0 ml dịch ly tâm vào bình nón nút mài 100 ml. Thêm 20 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*, trộn đều. Đặt bình nón vào nồi cách thủy sao cho lớp nước trong nồi cao hơn lớp chất lỏng trong bình nón, đun hồi lưu trong 20 min. Thêm 3 ml *acid hydrocloric (TT)* và tiếp tục đun 20 min nữa, trong quá trình đun thỉnh thoảng lắc để hòa tan tủa. Để nguội, chuyển hỗn hợp vào bình gạn, lắc với *ether ethylic (TT)* 3 lần, mỗi lần 25 ml (Chú ý: Dùng ether để tráng rửa bình nón, chuyển mẫu vào bình gạn). Gộp các dịch chiết ether, rửa bằng *nước* 2 lần, mỗi lần 15 ml. Gạn lấy lớp ether, chuyển vào bình định mức 100,0 ml, thêm *ether ethylic (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lấy chính xác 10,0 ml dung dịch này, để bay hơi cẩn thận đến khô. Hòa tan cắn vừa đủ trong 10,0 ml dung dịch *magnesi acetat (TT)* 0,5 % trong *methanol (TT)*. Đo độ hấp thụ của dung dịch này ở bước sóng 515 nm (Phụ lục 4.1), so sánh với mẫu trắng là *methanol (TT)*.
Hàm lượng phần trăm (X %) của hydroxyanthracen glycosid tính theo sennosid B và tính theo dược liệu khô kiệt được tính theo công thức sau:

$$X\,\% = \frac{A \times 1{,}25 \times 100}{m \times (100 - r)}$$

Trong đó:
A: độ hấp thụ của mẫu thử ở bước sóng 515 nm.
m: khối lượng cân mẫu thử (g).
r: độ ẩm của dược liệu (%).
Lấy 240 là giá trị A (1 %, 1 cm) của sennosid B ở bước sóng 515 nm.
Hàm lượng hydroxyanthracen glycosid trong dược liệu tính theo sennosid B ($C_{42}H_{38}O_{20}$) không được ít hơn 1,5 % tính theo dược liệu khô kiệt.

Bảo quản
Để nơi khô, mát, tránh ánh sáng.

Tính vị, quy kinh
Vị cay, tính ôn. Vào các kinh can, đại trường.

Công năng, chủ trị
Nhuận tràng, thanh gan mật, tiêu viêm, sát trùng, khu phong, giải độc. Chủ trị: Táo bón (dùng dược liệu khô), viêm gan, vàng da (dùng dược liệu đã sao vàng).
Dùng ngoài chữa hắc lào, viêm da cơ địa, ngứa lở (dùng lá tươi).

Cách dùng, liều lượng
Ngày dùng từ 16 g đến 32 g (nhuận tràng), từ 8 g đến 12 g (viêm gan, vàng da), dạng thuốc sắc.
Dùng ngoài: Lượng thích hợp, lấy lá tươi, rửa sạch, giã nát, lấy nước cốt bôi chỗ viêm, đau hoặc bôi chỗ bị hắc lào sau khi cạo nhẹ lớp vẩy.

Kiêng kỵ
Phụ nữ có thai, tỳ vị hư hàn không nên dùng kéo dài.

RAU ĐẮNG ĐẤT
Herba Glini oppositifolii

Toàn cây phơi hay sấy khô của cây Rau đắng đất [*Glinus oppositifolius* (L.) A. DC.], họ Rau đắng đất (Molluginaceae). Thu hái vào tháng 3 đến 4, rửa sạch, để nguyên hoặc cắt đoạn, phơi khô hoặc sấy ở 50 °C đến 60 °C đến khô.

Mô tả
Dược liệu chưa cắt đoạn: Phần trên mặt đất có dạng dây leo, thường cuộn với nhau thành bó, màu vàng rơm, hoặc vàng lục, đôi khi có màu đỏ nâu. Gốc thân mang rễ dạng cọc, rễ dài, mang nhiều rễ con, đôi khi phân nhánh. Thân và cành rất mảnh, dài khoảng 20 cm đến 200 cm, nhẵn, đường kính khoảng 0,2 mm đến 4 mm. Thân già thường rỗng ở giữa. Lá mọc vòng, to nhỏ không đều, hình mác thuôn, mép nguyên, dài 1 cm đến 1,5 cm, rộng 3 mm đến 10 mm. Cụm hoa chùm ở ngọn, lá bắc ở gốc hoa, hoa mọc tụm 2 đến 5 ở kẽ lá, cuống hoa dài 1 cm đến 1,5 cm, nhị 5, nhụy 3 ô. Vị đắng, hơi ngọt.
Dược liệu cắt đoạn: Các đoạn thân, cành, rễ không đều và các mảnh lá dài từ 3 - 5 cm. Đôi khi có đoạn thân rỗng ở giữa và đoạn các cụm hoa chùm. Mùi nhẹ, vị đắng, hơi ngọt.

Vi phẫu
Phần gân lá: Mặt trên lồi, mặt dưới lõm. Biểu bì trên và dưới gồm một lớp tế bào hình chữ nhật, to, xếp đều đặn, mang lông che chở. Mô mềm gồm các tế bào thành mỏng, tròn hoặc đa giác không đều, các góc có khoảng gian bào nhỏ. Bó libe-gỗ nằm giữa gân lá, libe phía ngoài, gỗ ở phía trong. Libe gồm những tế bào nhỏ, xếp thành từng bó hình nón.
Phần phiến lá: Biểu bì trên và dưới gồm một lớp tế bào hình chữ nhật, xếp đều đặn, màng ngoài hóa cutin. Mô giậu cấu tạo bởi 2 đến 3 hàng tế bào hình chữ nhật xếp vuông

https://trungtamthuoc.com/

góc với lớp biểu bì, chiếm một nửa bề dày phiến lá. Mô khuyết nằm ở phần thịt lá, cấu tạo bởi những tế bào tròn xếp lộn xộn, để hở những khuyết nhỏ. Tiếp giáp giữa mô khuyết và mô giậu là các bó libe-gỗ của gân phụ và các mạch xoắn.

Thân: Mặt cắt thân cây tròn, từ ngoài vào trong có biểu bì là một hàng tế bào hình chữ nhật xếp đều đặn, mang ít lông che chở đa bào. Mô mềm vỏ gồm các tế bào thành mỏng, phía trong mô mềm có các tế bào thành hóa gỗ tạo thành một vòng mô cứng. Bó libe-gỗ tạo thành vòng tròn. Libe nằm bên ngoài gồm các tế bào nhỏ, xếp thành một vòng bao quanh mô gỗ. Gỗ có các mạch gỗ to xếp thành dãy xuyên tâm. Mô mềm ruột ở chính giữa thân, gồm nhiều tế bào lớn hình tròn, kích thước không đều nhau, có thành rất mỏng.

Rễ: Mặt cắt tròn. Từ ngoài vào trong có lớp bần gồm các tế bào nhỏ, dẹt, xếp thành dãy đồng tâm và dãy xuyên tâm. Mô mềm vỏ là những tế bào đa giác thành mỏng xếp lộn xộn. Libe-gỗ xếp thành từng bó, mỗi bó có libe phía ngoài, mạch gỗ phía trong. Các bó libe-gỗ rất phát triển. Các bó libe-gỗ xếp rải rác thành bốn vòng đồng tâm. Ở tâm các bó libe-gỗ xếp sát nhau tạo thành hình tròn. Các bó libe-gỗ bị phân cách bởi những tia ruột rất hẹp, xếp thành vòng gần như liên tục.

Bột

Màu vàng, mùi thơm nhẹ, vị nhạt. Quan sát trên kính hiển vi thấy: Mảnh mô mềm màu vàng tế bào hình đa giác, thành mỏng. Mảnh biểu bì mang lỗ khí kiểu hỗn bào. Mảnh mô cứng tế bào thành dày, có ống trao đổi rõ, đứng riêng lẻ hoặc thành đám, màu đỏ. Mảnh mạch xoắn. Mảnh bần gồm các tế bào thành mỏng. Hạt tinh bột hình tròn, rốn hạt phân nhánh. Hạt phấn hình tròn màu vàng. Lông che chở đa bào (hiếm gặp). Sợi và bó sợi.

Định tính

A. Lấy 1 g bột dược liệu cho vào bình nón 50 ml, thêm 20 ml *nước*, đun sôi nhẹ trong 5 min, lọc nóng. Dịch lọc cho vào ống nghiệm. Lắc mạnh trong vòng 2 min theo chiều dọc của ống nghiệm. Xuất hiện cột bọt cao khoảng 4 cm và bền trong ít nhất 15 min.

B. Lấy 2 g bột dược liệu vào ống nghiệm, thêm 20 ml *ethanol 96 % (TT)*, đun nóng khoảng 80 °C trong 10 min, lọc nóng. Bốc hơi dịch lọc tới cạn, hòa tan cắn bằng 3 ml *nước*, lọc, thêm 3 ml *n-hexan (TT)*, lắc kỹ. Tách lấy lớp nước, cô trong cách thủy đến cạn. Thêm 1 ml *cloroform (TT)*, lắc cho tan cắn. Chuyển dịch thu được vào ống nghiệm Thêm từ từ theo thành ống nghiệm 1 ml *acid sulfuric (TT)*, tại lớp phân cách giữa 2 dung dịch xuất hiện vòng màu đỏ.

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

Bản mỏng: *Silica gel 60F*$_{254}$.

Dung môi khai triển: *Cloroform - methanol - nước* (65 : 35 : 10), lấy lớp dưới.

Dung dịch thử: Lấy 2 g bột dược liệu cho vào bình nón nút mài 250 ml, thêm 100 ml nước, đun sôi trong 30 min, để nguội, lọc. Lấy dịch lọc lắc với 30 ml *ether ethylic (TT)*, loại bỏ dịch chiết ether ethylic. Lấy dịch chiết nước lắc kỹ với 30 ml *n-butanol đã bão hòa nước (TT)*. Gạn lấy dịch chiết butanol, lắc loại tạp với 30 ml *dung dịch amoniac 10 % (TT)*. Gạn lấy dịch chiết butanol, cô trên cách thủy đến cạn. Hòa cắn trong 1 ml *ethanol (TT)* được dung dịch chấm sắc ký.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 2 g Rau đắng đất (mẫu chuẩn). Tiến hành chiết như mô tả ở mục Dung dịch thử.

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 ở nhiệt độ phòng, phun *dung dịch acid sulfuric 10 % trong ethanol (TT)*. Sấy ở 110 °C đến khi hiện rõ vết. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng thường và ánh sáng tử ngoại bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho các vết có cùng màu sắc và tương đương về vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ ẩm

Không quá 14,0 % (Phụ lục 9.6, 1 g, 85 °C, 3 h).

Tro toàn phần

Không quá 12,0 % (Phụ lục 9.8).

Tro không tan trong acid

Không quá 2,0 % (Phụ lục 9.7)

Tạp chất

Không quá 1 % (Phụ lục 12.11).

Chất chiết được trong dược liệu

Không được ít hơn 20,0 % tính theo dược liệu khô kiệt. Tiến hành theo phương pháp chiết nóng (Phụ lục 12.10). Dùng *nước* làm dung môi.

Kim loại nặng

Không quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8, phương pháp 3). Lấy 1 g dược liệu để thử. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Chế biến

Cắt thành đoạn dài 3 cm đến 5 cm và vi sao (Phụ lục 12.20).

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, để nơi khô, tránh ẩm mốc, sâu mọt.

Tính vị, quy kinh

Vị đắng, tính lương. Vào các kinh can, đởm, bàng quang.

Công năng, chủ trị

Thanh trừ thấp nhiệt. Kiện tỳ, lợi tiểu, tiêu viêm, nhuận gan mật. Chủ trị: Các chứng sốt cao, tiểu bí, tiểu buốt, dắt, viêm gan vàng da, ăn uống không tiêu, dị ứng mẩn ngứa, u nhọt.

https://trungtamthuoc.com/

Cách dùng, liều lượng

Ngày dùng 8 g đến 12 g. Dạng thuốc sắc.

Dùng ngoài: Giã nát, thêm một ít dầu thầu dầu, trộn đều rồi hơ nóng làm thuốc đắp trị đau đầu, hoặc đem cây tươi nấu nước rửa chỗ bị ngứa, ghẻ lở, mụn nhọt ngoài da. Lượng dùng thích hợp.

SÀI ĐẤT
Herba Wedeliae

Phần trên mặt đất còn tươi hoặc phơi hay sấy khô của cây Sài đất [*Wedelia chinensis* (Osbeck) Merr.], họ Cúc (Asteraceae). Thu hái quanh năm, vào lúc cây bắt đầu ra hoa (tốt nhất vào tháng 4 - 5), cắt lấy phần trên mặt đất, loại bỏ tạp chất, rửa sạch, để nguyên hoặc cắt đoạn dùng tươi hoặc phơi hay sấy khô.

Mô tả

Dược liệu khô: Những đoạn thân dài ngắn không đều, mang lông cứng. Lá mọc đối gần như không cuống. Phiến lá hình bầu dục thon, hai đầu hơi nhọn, dài 1,5 cm đến 5 cm, rộng 0,8 cm đến 2 cm, hai mặt có lông nhám, mặt trên màu lục xám, có đốm trắng; mặt dưới màu nhạt hơn, có gân chính và cặp gân phụ đầu tiên nổi rõ, xuất phát gần như từ một điểm ở gốc lá. Mép lá có 3 đến 5 đôi răng cưa rất thưa và nông. Cụm hoa hình đầu, màu nâu vàng, mọc ở ngọn cành, cuống cụm hoa dài 5 cm đến 10 cm. Hoa ở vòng ngoài đơn tính (hoa cái), có cánh hoa hình lưỡi nhỏ; hoa ở giữa lưỡng tính, hình ống. Mùi thơm. Vị hơi mặn.

Dược liệu tươi: Cây cỏ, mọc bò dưới đất, có thể cao tới 50 cm. Toàn thân màu xanh phủ lông trắng cứng nhỏ. Lá gần như không cuống, hình bầu dục thon dài, hai đầu nhọn, dài 1,5 cm đến 5 cm, rộng 0,8 cm đến 2 cm, có lông nhỏ cứng ở cả hai mặt, mép lá có 3 - 5 răng cưa nông. Gân chính và gân phụ đều nổi ở mặt dưới lá, hai bên gân chính có 2 gân phụ xuất phát gần như từ một điểm ở gốc lá. Cụm hoa hình đầu có cuống dài vượt các nhánh lá, hoa ở vòng ngoài có cánh hoa màu vàng tươi. Quả bế không có lông, đầu thu hẹp lại, tận cùng mang một vòng có răng.

Vi phẫu (Lá)

Biểu bì trên và biểu bì dưới có lông che chở gồm 3 đến 6 tế bào chứa nang thạch, gốc hơi phình to, đầu nhọn. Mặt ngoài lông che chở xù xì, trừ tế bào đầu lông nhọn và nhẵn. Rất hiếm loại lông nhẵn. Biểu bì ở lá non có thể mang lông tiết chân đơn bào, đầu đa bào.

Phần gân giữa: Tương ứng với phần lồi và lõm của gân chính có hai đám mô dày ở ngay sát lớp biểu bì. Ở giữa có một bó libe-gỗ chính, có thể kèm theo 1 hoặc 2 bó libe-gỗ phụ, có cấu tạo giống libe-gỗ chính nhưng nhỏ hơn. Bó libe-gỗ có kèm 2 đám mô dày ở phía trên và dưới, libe xếp sát mô dày bên dưới, gỗ gồm một số mạch gỗ xếp sát đám mô dày phía trên.

Phần phiến lá: Mô giậu nằm sát biểu bì trên, có 1 hoặc 2 lớp tế bào hình chữ nhật, xếp dọc, sát nhau. Dưới mô giậu là mô khuyết.

Bột

Màu lục xám. Quan sát trên kính hiển vi thấy: Lông che chở nguyên vẹn hoặc gãy thành từng đoạn. Mỗi lông che chở có 3 đến 6 tế bào chứa nang thạch, đầu nhọn, gốc hơi phình to, chứa chất màu vàng nhạt, mặt ngoài lông xù xì, riêng tế bào ở đầu lông nhẵn. Lông tiết chân đơn bào, đầu đa bào (rất ít). Mảnh biểu bì gồm những tế bào thành hơi nhăn, thường có kèm lỗ khí và lông che chở. Lỗ khí có 3 đến 4 hoặc 5 đến 6 tế bào kèm (kiểu hỗn bào). Nơi chân lông che chở dính với biểu bì có khoảng 11 đến 15 tế bào biểu bì xếp tỏa như hình hoa thị. Mảnh mạch mạng, mạch chấm, mạch xoắn. Sợi thành dày, khoang rộng. Mảnh mô dày tế bào hình nhiều cạnh, có ống trao đổi. Mảnh cánh hoa tế bào thành mỏng hơi nhăn. Hạt phấn hoa hình cầu, màu vàng, mặt ngoài xù xì, có thể nhìn thấy rõ 3 lỗ nảy mầm ở một số hạt phấn.

Định tính

A. Cho khoảng 5 g dược liệu đã cắt nhỏ vào bình nón 250 ml, thêm khoảng 50 ml *ethanol 90 % (TT)*. Lắc đều. Đun hồi lưu trong 30 min. Lọc, lấy dịch lọc cô trong cách thủy còn khoảng 5 ml để làm các phản ứng sau:

Lấy 1 ml dịch lọc, thêm 5 giọt *acid hydrocloric (TT)* và một ít bột *magnesi (TT)* hoặc bột *kẽm (TT),* dung dịch từ màu xanh chuyển sang đỏ cam, để lâu màu nhạt dần.

Lấy 1 ml dịch lọc, thêm 5 giọt *dung dịch natri carbonat 10 % (TT)*, và 4 ml *nước*, đun sôi, để nguội, thêm 3 giọt *thuốc thử diazo (TT)* sẽ xuất hiện màu đỏ thẫm.

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

Bản mỏng: *Silica gel 60F*$_{254}$.

Dung môi khai triển: Toluen - ethyl acetat - aceton - acid fomic (5 : 2 : 2 : 1).

Dung dịch thử: Lấy 2 g bột thô dược liệu, thêm 100 ml *nước*, đun sôi nhẹ trong 60 min, để nguội, lọc. Chuyển dịch lọc vào bình gạn, thêm 30 ml *ethyl acetat (TT)*, lắc kỹ. Gạn lấy dịch chiết ethyl acetat đem cô trên cách thủy tới cạn. Hòa tan cắn trong 1 ml *ethanol (TT)*.

Dung dịch chất đối chiếu: Hòa tan wedelolacton chuẩn trong *ethanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ khoảng 1 mg/ml.

Dung dịch dược liệu đối chiếu: Nếu không có wedelolacton chuẩn thì dùng 1 g bột Sài đất (mẫu chuẩn) và tiến hành chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

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 ở nhiệt độ phòng. Phun hỗn hợp *dung dịch acid boric 10 % - dung dịch acid oxalic 10 %* (2 : 1). Sấy bản mỏng ở 105 °C đến khi hiện rõ vết. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch

https://trungtamthuoc.com/

thử phải có ít nhất 5 vết phát huỳnh quang màu xanh da trời nằm trên khoảng 1/3 chiều cao bản mỏng, cùng màu sắc và tương đương về vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đối chiếu, trong đó có hai vết bên trên và hai vết bên dưới vết của wedelolacton, vết của wedelolacton có huỳnh quang da trời nhạt hơn các vết còn lại; hoặc trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết cùng màu sắc (huỳnh quang màu xanh da trời sáng) và tương đương về vị trí với vết wedelolacton trên sắc ký đồ của dung dịch chất đối chiếu.

Độ ẩm
Không quá 15,0 % với dược liệu khô (Phụ lục 9.6, 1 g, 105 °C, 5 h).

Tro toàn phần
Không quá 20,0 % đối với dược liệu khô (Phụ lục 9.8).

Tỷ lệ vụn nát
Qua rây có kích thước lỗ mắt rây 4 mm: Không quá 5 % với dược liệu khô (Phụ lục 12.12).

Tạp chất (Phụ lục 12.11)
Dược liệu khô: Không quá 1,0 %
Dược liệu tươi: Không thối nát, vàng úa.

Chất chiết được trong dược liệu
Không ít hơn 18,0 % tính theo dược liệu khô kiệt (đối với dược liệu khô).
Tiến hành theo phương pháp chiết nóng (Phụ lục 12.10), dùng *ethanol 70 % (TT)* làm dung môi.

Kim loại nặng
Không được quá 30 phần triệu (Phụ lục 9.4.8, phương pháp 3).
Lấy 1 g dược liệu khô để thử. Dùng 3 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị dung dịch đối chiếu.

Bảo quản
Dược liệu khô bảo quản trong đồ đựng kín, để nơi khô, thoáng mát.

Tính vị, quy kinh
Vị hơi mặn, hơi đắng, tính lương. Vào các kinh tâm, phế, vị.

Công năng, chủ trị
Thanh nhiệt giải độc, tiêu viêm. Chủ trị: Mụn nhọt, ngứa lở, dị ứng, rôm sảy ở trẻ em.

Cách dùng, liều lượng
Ngày dùng từ 20 g đến 40 g dược liệu khô, dạng thuốc sắc hoặc cao lỏng.
Dùng tươi: Lượng thích hợp (ngày dùng khoảng 80 g - 100 g), vò hoặc giã lấy nước để uống, pha nước tắm cho trẻ rôm sảy, hoặc đắp ngoài da.

SẮN DÂY (Rễ củ)
Radix Puerariae thomsonii
Cát căn

Rễ củ đã phơi hay sấy khô của cây Sắn dây (*Pueraria thomsonii* Benth.), họ Đậu (Fabaceae). Thu hoạch vào mùa thu hay mùa đông. Đào lấy rễ củ, rửa sạch, cạo bỏ vỏ ngoài (lớp bần), phơi hoặc sấy khô một phần, cắt thành khúc hay bổ dọc củ hay thái lát dày hoặc miếng rồi phơi hoặc sấy khô.

Mô tả
Đoạn rễ củ đã cạo lớp bần bên ngoài, hình trụ, hoặc hình bán trụ, dài 12 cm đến 15 cm, đường kính 4 cm đến 8 cm, có khi là những lát cắt dọc hoặc vát, dày, có kích thước khác nhau. Mặt ngoài màu trắng hơi vàng, đôi khi còn sót lại ở các đường rãnh dọc một ít lớp bần màu nâu. Chất cứng, nặng và nhiều bột. Mặt cắt ngang có nhiều sợi tạo thành những vòng đồng tâm màu nâu nhạt; mặt cắt dọc có nhiều vân dọc do các sợi tạo nên. Mùi thơm nhẹ, vị hơi ngọt, mát.

Vi phẫu
Cắt ngang rễ đôi khi thấy lớp bần còn sót lại từng mảng màu nâu, gồm nhiều tế bào hình chữ nhật. Mô mềm vỏ gồm những tế bào hình nhiều cạnh không đều, thành mỏng. Trong mô mềm vỏ có libe-gỗ cấp 3 xếp thành một vòng đồng tâm hoặc thành từng vòng nhỏ. Libe cấp 2 hình nón, trong có nhiều đám sợi. Tầng sinh libe-gỗ thành vòng liên tục, gồm nhiều tế bào dẹt, có thành mỏng. Gỗ cấp 2 ít phát triển, rải rác có mạch gỗ với lớp mỏng mô mềm gỗ và những đám sợi nhỏ. Tia ruột khá rộng, loe ra ở phần mô mềm vỏ. Trong mô mềm vỏ còn chứa nhiều hạt tinh bột và rải rác có tinh thể calci oxalat hình khối.

Soi bột
Bột màu trắng hơi vàng. Quan sát trên kính hiển vi thấy: Nhiều hạt tinh bột, hạt đơn hình chỏm cầu, hình gần tròn hoặc hình nhiều cạnh, đường kính 3 µm đến 37 µm, rốn hình chấm, hình khe nứt hoặc hình sao; hạt kép gồm 2 hạt đến 10 hạt. Sợi thường tụ lại thành bó, thành dày và hóa gỗ, xung quanh là các tế bào chứa tinh thể calci oxalat hình lăng trụ tạo thành các sợi tinh thể. Các tế bào chứa tinh thể calci oxalat này có thành dày, hóa gỗ. Ít khi nhìn thấy tế bào đá hình gần tròn hoặc hình nhiều cạnh, đường kính 38 µm đến 70 µm. Mạch khá rộng, có đường viền lõm vào, vết lõm hình 6 cạnh, hình elip được sắp xếp rất dày đặc.

Định tính
Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: *Silica gel* $60F_{254}$.
Dung môi khai triển: *Cloroform - methanol - nước* (7 : 2,5 : 0,25).

https://trungtamthuoc.com/

Dung dịch thử: Lấy 0,8 g bột thô dược liệu, thêm 20 ml *methanol (TT)*, lắc đều, ngâm trong 2 h, lọc. Cô dịch lọc trên cách thủy đến cạn. Hòa cắn trong 1 ml *ethanol (TT)* làm dung dịch thử.

Dung dịch chất đối chiếu: Hòa tan puerarin chuẩn trong *methanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ khoảng 1 mg/ml.

Dung dịch dược liệu đối chiếu: Nếu không có chuẩn puerarin thì dùng 0,8 g bột thô Sắn dây (mẫu chuẩn) chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

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 12 cm, lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí ở nhiệt độ phòng. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm hoặc 365 nm.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có một vết chính có cùng màu sắc và tương đương về vị trí với vết puerarin trên sắc ký đồ của dung dịch chất đối chiếu hoặc trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đối chiếu.

Độ ẩm

Không quá 14,0 % (Phụ lục 9.6, 1 g, 105 °C, 5 h).

Tro toàn phần

Không quá 5,0 % (Phụ lục 9.8).

Tạp chất

Không quá 0,5 % (Phụ lục 12.11).

Chất chiết được trong dược liệu

Không ít hơn 10,0 % tính theo dược liệu khô kiệt.

Tiến hành theo phương pháp chiết nóng (Phụ lục 12.10). Dùng *ethanol 70 % (TT)* làm dung môi.

Chế biến

Lấy dược liệu khô chưa thái phiến, loại bỏ tạp chất, rửa sạch, ủ mềm, thái lát hoặc cắt miếng, phơi hoặc sấy khô.

Bảo quản

Để nơi thoáng mát, tránh mốc mọt.

Tính vị, quy kinh

Vị ngọt, cay, tính bình. Vào các kinh tỳ, vị.

Công năng, chủ trị

Giải cơ, thoát nhiệt, thấu chẩn, sinh tân chỉ khát, thăng tỳ dương để chỉ tả. Chủ trị: Sốt, cứng gáy, khát, tiêu khát, sởi chưa mọc, lỵ, ỉa chảy do ngoại tà.

Cách dùng, liều lượng

Ngày dùng từ 9 g đến 15 g, dạng thuốc sắc hoặc làm bột để uống, thường phối hợp với các vị thuốc khác.

SEN (Hạt)

Semen Nelumbinis nuciferae

Liên nhục

Hạt đã bỏ vỏ cứng và cây mầm, được phơi hay sấy khô của quả già của cây Sen (*Nelumbo nucifera* Gaertn.), họ Sen (Nelumbonaceae). Vào mùa thu, lấy quả bế chín già ở gương sen, loại vỏ cứng bên ngoài và cây mầm, phơi hoặc sấy ở 50 °C đến 60 °C đến khô.

Mô tả

Dược liệu là hạt nguyên hoặc hoặc mảnh một nửa hạt có rãnh dọc. Hạt nguyên hình trái xoan, dài 1,1 cm đến 1,3 cm, đường kính 0,9 cm đến 1,1 cm có lỗ khe ở giữa hai mảnh do cây mầm bị lấy đi, ở một đầu trên có núm màu nâu sẫm, mặt ngoài còn màng mỏng màu nâu và nhiều đường vân dọc (hạt còn màng mỏng) hoặc có màu trắng ngà đến hơi vàng (hạt không còn màng mỏng). Mùi nhẹ, vị hơi ngọt.

Bột

Quan sát trên kính hiển vi thấy: Nhiều hạt tinh bột hình trứng, rộng 2 µm đến 6 µm, dài 4 µm đến 14 µm, có khi dài tới 32 µm; hoặc hình tròn có đường kính 2 µm đến 19 µm, rốn phân nhánh, vân không rõ. Mảnh vỏ hạt rải rác có tinh thể calci oxalat hình cầu gai; đôi khi có mảnh mạch đối với hạt còn màng mỏng.

Định tính

A. Đặt một ít bột dược liệu lên phiến kính, nhỏ một giọt *dung dịch ninhydrin 2 % (TT)*, hơ nóng, đậy một lá kính lên, soi kính hiển vi thấy bột có màu tím; nhỏ thêm một giọt *alcol isoamylic (TT)*, bột chuyển sang màu hơi hồng.

B. Đặt một ít bột dược liệu lên phiến kính, nhỏ một giọt *dung dịch 2,4-dinitrophenyl hydrazin trong acid hydrocloric (TT)*, rồi đậy lá kính lên, soi kính hiển vi thấy ở mép kính có tinh thể hình kim màu vàng.

C. Lấy khoảng 1 g bột dược liệu cho vào ống nghiệm rồi thêm 10 ml *ethanol 90 % (TT)*, đun sôi 5 min, lọc, dịch lọc có màu vàng nhạt. Lấy 1 ml dịch lọc, thêm 1 ml *thuốc thử Fehling (TT)*, đun sôi, xuất hiện tủa đỏ gạch.

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

Bản mỏng: *Silica gel G.*

Dung môi khai triển: *n-Hexan - aceton* (7 : 2).

Dung dịch thử: Lấy khoảng 5 g bột thô dược liệu, thêm 30 ml *cloroform (TT)*, khuấy kỹ, Lắc siêu âm 30 min. Lọc, bay hơi dịch lọc trên cách thủy đến cắn khô. Hòa tan cắn trong 2 ml *ethyl acetat (TT)*.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 5 g bột thô Hạt sen (mẫu chuẩn), tiến hành chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô trong không khí, phun dung dịch *vanilin (TT)* 5 % trong *dung dịch acid sulfuric 10 % trong ethanol 96 %*

https://trungtamthuoc.com/

(TT). Sấy bản mỏng ở 105 °C đến khi các vết hiện rõ. Quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ ẩm
Không quá 11,0 % (Phụ lục 9.6, 1 g, 85 °C, 5 h).

Tro toàn phần
Không quá 5,0 % (Phụ lục 9.8).

Tạp chất (Phụ lục 12.11)
Hạt vỡ: Không quá 5,0 %.
Tạp chất khác: Không quá 0,15 %.

Chất chiết được trong dược liệu
Tiến hành theo phương pháp chiết lạnh (Phụ lục 12.10).
Chất chiết được trong *ethanol 50 % (TT)*: Không ít hơn 8,0 % tính theo dược liệu khô kiệt.
Chất chiết được trong *nước*: Không ít hơn 10,0 % tính theo dược liệu khô kiệt.

Bảo quản
Để nơi khô mát, tránh mốc mọt.

Tính vị, quy kinh
Vị ngọt, tính bình. Vào các kinh tỳ, thận, tâm.

Công năng, chủ trị
Bổ tỳ, dưỡng thận, sáp trường, cố tinh, dưỡng tâm, an thần.
Chủ trị: Tỳ hư tiết tả, di mộng tinh, đới hạ, hồi hộp, mất ngủ, cơ thể suy nhược.

Cách dùng, liều lượng
Ngày dùng từ 6 g đến 15 g, thường phối hợp với các vị thuốc khác.

Kiêng kỵ
Thực nhiệt, táo bón không nên dùng.

TANG KÝ SINH
Herba Loranthi paracitici
Tầm gửi trên cây dâu

Những đoạn thân, cành mang lá đã phơi hay sấy khô của cây Tầm gửi [*Taxillus parasitica* (L.) Ban {Syn. = *Scurrula parasitica* L.; *Loranthus scurrula* L.; *Loranthus parasiticus* (L.) Merr.} và *Taxillus chinensis* (DC.) Dans. (Syn.= *Loranthus chinensis* DC.)], họ Tầm gửi (Loranthaceae), phần lớn sống kí sinh trên cây Dâu (*Morus alba* L.), họ Dâu tằm (Moraceae). Đối với *Taxillus parasitica:* Thu hái dược liệu về, loại bỏ tạp chất, cắt ngắn, phơi khô trong bóng râm. Với *Taxillus chinensis:* Thu hái vào mùa đông đến mùa xuân khi cây ra hoa, loại bỏ các thân to, cắt thành đoạn ngắn 3 - 4 cm, phơi hay sấy khô hoặc sau khi đồ sẽ phơi hay sấy khô. *Taxillus chinensis* ký sinh trên cây dâu hiếm gặp ở Việt Nam.

Mô tả
Taxillus parasitica: Những đoạn thân, cành hình trụ, dài 3 cm đến 4 cm, đường kính 0,3 cm đến 0,7 cm, có phân nhánh, những mấu lồi là vết của cành và lá. Mặt ngoài màu nâu xám, có nhiều lỗ bì nhỏ màu trắng ngà đến nâu nhạt, đôi khi có những vết nứt ngang. Chất cứng, rắn. Mặt cắt ngang thấy rõ ba phần: phần vỏ mỏng màu nâu, gỗ trắng ngà, ruột màu xám và xốp. Lá khô nhăn nhúm, nguyên hoặc bị cắt thành từng mảnh. Lá hình trái xoan tròn, đầu và gốc phiến lá hơi nhọn, màu nâu xám, dài 3,5 cm đến 4,5 cm, rộng 2,5 cm đến 3,5 cm, cuống lá dài 0,4 cm đến 1,2 cm, gân lá hình mạng lưới.
Taxillus chinensis: Đoạn thân cành hình trụ mang lá, dài 3 cm đến 4 cm, đường kính 0,3 cm đến 0,7 cm. Mặt ngoài màu nâu đỏ hoặc nâu xám, có các rãnh nhăn dọc nhỏ và các lỗ bì nhỏ màu nâu; các cành non có nhiều lông mịn màu nâu sẫm. Chất cứng. Mặt bẻ không phẳng, có lớp vỏ mỏng màu nâu đỏ, gỗ màu trắng ngà. Đa số lá khô quăn lại và có cuống lá ngắn; lá nguyên phẳng hình trứng hoặc trứng dài, dài 3 - 8 cm, rộng 2 - 5 cm, màu nâu vàng sậm hay màu lục sẫm, đỉnh lá tù tròn, gốc lá tròn hoặc kéo dài, mép lá nguyên; chất dai, mùi nhẹ, vị nhạt hơi chát.

Vi phẫu *(Taxillus parasitica)*
Thân: Lớp bần gồm nhiều hàng tế bào nhỏ màu nâu, hình chữ nhật, mặt ngoài có những lỗ bì rải rác nổi lên. Mô mềm vỏ hẹp, tế bào to hơn tế bào bần và hơi kéo dài theo hướng tiếp tuyến. Có những đám sợi hình dạng không cố định làm thành một vòng quanh mô mềm vỏ và chứa tinh thể calci oxalat hình khối chữ nhật. Libe hẹp, bị tia ruột cắt ra thành từng đám xếp trước bó gỗ. Phần gỗ rất rộng, bị tia ruột chia thành từng bó, mạch gỗ thưa, mô mềm gỗ hóa gỗ rõ rệt. Tia ruột thường có 2 đến 4 dãy tế bào. Phần mô mềm ruột gồm các tế bào hình đa giác hoặc hơi tròn, to, rải rác có những đám sợi chứa tinh thể calci oxalat.
Lá: Tầng cutin tương đối dày. Biểu bì ít thấy lỗ khí. Mô mềm thịt lá chỉ có một loại tế bào hình đa giác. Mô mềm gân giữa lá tế bào hình đa giác, to nhỏ không đều. Libe-gỗ có khi rải thành hình cung, có khi thành bó. Nhiều đám sợi rải rác trong mô mềm gân lá, có khi xen vào bó libe-gỗ, chứa tinh thể calci oxalat hình cầu gai.

Bột *(Taxillus parasitica)*
Bột màu nâu, không mùi, vị nhạt. Quan sát trên kính hiển vi thấy: Các mảnh bần, mảnh biểu bì chứa lỗ khí, các lỗ khí có kích thước khoảng 25 µm theo chiều dọc. Lông che chở hình sao. Mảnh mô mềm gồm những tế bào to, thành mỏng. Mảnh phiến lá; tế bào mô cứng thành dày có chứa tinh thể calci oxalat. Sợi riêng lẻ hay tập trung thành từng đám. Mảnh mạch điểm, mạch vạch, mạch vòng. Tinh thể calci oxalat hình khối thường hơi vuông kích thước khoảng 29 µm. Hạt tinh bột tròn đường kính khoảng 20 µm rốn hạt là một điểm hoặc phân nhánh; đôi khi có hạt phấn 3 cạnh.

https://trungtamthuoc.com/

Định tính

A. Lấy 2 g bột dược liệu vào bình nón, thêm 20 ml *ethanol 90 % (TT)*, đun trong cách thủy 30 min, lọc nóng, bay hơi dịch lọc đến còn 3 ml, dùng dịch lọc này làm các phản ứng sau:

Lấy 1 ml dịch lọc vào ống nghiệm, thêm khoảng 0,05 g bột *magnesi (TT)* và 5 giọt *acid hydrocloric (TT)*, lắc đều, để yên 5 min đến 10 min, xuất hiện màu hồng đỏ.

Lấy 1 ml dịch lọc vào ống nghiệm, thêm 2 giọt *dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT)* xuất hiện tủa xanh đen.

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

Bản mỏng: *Silica gel* GF_{254} (1 - 10 µm).

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - butan-2-on - acid formic - nước (24 : 3,6 : 1,5 : 0,9).

Dung dịch thử: Lấy 1 g bột dược liệu, thêm 15 ml *methanol 50 % (TT)*, lắc siêu âm 30 min, lọc, lấy dịch lọc chấm sắc ký.

Dung dịch dược liệu đối chiếu: Lấy 1 g bột Tang ký sinh (mẫu chuẩn của mỗi loài), tiến hành chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

Dung dịch chất đối chiếu: Hòa tan quercitrin chuẩn trong *methanol (TT)* để thu được dung dịch nồng độ 0,1 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 khoảng 8 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, sau đó sấy bản mỏng ở 110 °C trong 5 min. Phun dung dịch *2-aminoethyl diphenylborinat (TT)* 1 % trong *methanol (TT)*, sau đó phun ngay dung dịch *polyethylen glycol 400 (TT)* nồng độ 5 % trong *methanol (TT)*. Để khô bản mỏng, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đối chiếu và có một vết màu vàng đậm cùng màu sắc và tương đương về vị trí với vết của quercitrin trên sắc ký đồ của dung dịch chất đối chiếu.

Độ ẩm

Không quá 13,0 % (Phụ lục 9.6, 1 g, 105 °C, 5 h).

Tro toàn phần

Không quá 7,0 % đối với *T. chinenis* (Phụ lục 9.8).

Tro không tan trong acid

Không quá 0,5 % đối với *T. chinenis* (Phụ lục 9.7).

Tạp chất

Không quá 3,0 % đối với *T. parasitica* và không quá 1,0 % đối với *T. chinenis* (Phụ lục 12.11).

Chất chiết được trong dược liệu

Không ít hơn 14,0 % đối với *T. chinensis* và không ít hơn 10,0 % với *T. parasitica*, tính theo dược liệu khô kiệt. Tiến hành theo phương pháp chiết lạnh (Phụ lục 12.10), dùng *ethanol 70 % (TT)* làm dung môi.

Kiểm tra phản ứng glycosid tim

Lấy 10 g bột dược liệu, thêm 50 ml *ethanol 80 % (TT)*, đun sôi hồi lưu trong cách thủy 30 min, lọc, bay hơi dịch lọc trên cách thủy đến cắn. Hòa cắn trong 10 ml *nước* nóng, lọc. Lắc dịch lọc với *diethyl ether (TT)* 4 lần, mỗi lần 15 ml, loại bỏ lớp ether, chuyển dịch chiết nước vào ống ly tâm, thêm vào dịch chiết nước một lượng *dung dịch chì acetat bão hòa (TT)* cho đến tủa hoàn toàn, ly tâm để tách tủa [kiểm tra khả năng tạo tủa hoàn toàn bằng cách tiếp tục nhỏ dung dịch *chì acetat (TT)* bão hòa vào dịch ly tâm bên trên đến khi không còn xuất hiện tủa], lọc lấy dịch. Chuyển dịch lọc vào ống ly tâm khác, thêm 10 ml *ethanol (TT)* và một lượng dung dịch *natri sulfat (TT)* bão hòa để loại ion chì, ly tâm để tách tủa [kiểm tra bằng cách tiếp tục nhỏ dung dịch *natri sulfat (TT)* bão hòa vào lớp dịch ly tâm bên trên đến khi không còn xuất hiện tủa], lọc lấy dịch. Chiết dịch lọc 3 lần với *dicloromethan (TT)*, mỗi lần 15 ml. Gộp dịch chiết dicloromethan, bay hơi dịch thu được trên cách thủy đến 1 ml, nhỏ 1 giọt lên giấy lọc, để khô trong không khí. Nhỏ dung dịch acid 3,5-dinitrobenzoic - kiềm (xem cách pha dưới đây) lên vết đã khô trên giấy lọc. Không được xuất hiện màu đỏ tím.

Dung dịch acid 3,5-dinitrobenzoic - kiềm: Hòa tan 1 g *acid 3,5-dinitrobenzoic (TT)* trong 100 ml *ethanol (TT)*. Hòa tan 4,3 g *natri hydroxyd (TT)* trong 100 ml *nước*. Lấy 1 ml mỗi dung dịch trên, trộn đều.

Ghi chú:

Các loài Taxillus có chứa glycosid tim khi ký sinh trên cây trúc đào không phải ký sinh trên cây dâu.

Chế biến

Khi dùng có thể sao qua hoặc tẩm rượu sao (Phụ lục 12.20).

Bảo quản

Để nơi khô mát, tránh mốc, mọt.

Tính vị, quy kinh

Vị đắng, tính bình. Vào các kinh can, thận.

Công năng, chủ trị

Bổ can thận, mạnh gân xương, thông kinh lạc, an thai. Chủ trị: Đau lưng, nhức xương khớp, đau thần kinh ngoại biên; phụ nữ động thai, ít sữa sau khi đẻ.

Cách dùng, liều lượng

Ngày dùng từ 12 g đến 20 g, dạng thuốc sắc. Thường phối hợp với các vị thuốc khác.

Sưu tầm và chia sẻ bởi
Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

https://trungtamthuoc.com/

THẠCH XƯƠNG BỒ (Thân rễ)

Rhizoma Acori Graminei

Thạch xương bồ là thân rễ đã phơi khô, hoặc sấy khô của cây Thạch xương bồ lá to *(Acorus gramineus* Soland., họ Xương bồ (Acoraceae). Thu hoạch vào mùa thu, đào lấy thân rễ, rửa sạch, loại bỏ rễ con, ủ một đêm, thái khúc hoặc phiến dày, phơi khô trong bóng râm hoặc sấy ở 50 - 60 °C đến khô.

Mô tả

Thân rễ hình trụ dẹt, thường khúc khuỷu và phân nhánh, đường kính 0,3 - 1 cm, có nhiều đốt ngắn. Mặt ngoài màu nâu đỏ hoặc nâu xám, xù xì, mặt dưới mang các sợi rễ còn sót lại trên bề mặt hoặc các sẹo rễ hình tròn. Mỗi đốt dài 2 - 8 mm với các vết nhăn dọc; phần tiếp giáp giữa các đốt mang các mảng dạng sợi mảnh là vết tích của bẹ lá đã bị khô và mủn đi. Thể chất cứng, vết bẻ có nhiều xơ. Mùi thơm đặc trưng (thơm nhẹ và dịu hơn so với thủy xương bồ), vị cay tê nhẹ.

Vi phẫu

Lớp biểu bì gồm những tế bào nhỏ, thành dày hóa gỗ. Vỏ rộng. Phần mô mềm vỏ có nhiều bó sợi hình tròn và rải rác có các bó libe-gỗ được bao quanh bởi các sợi hóa gỗ. Rải rác trong mô mềm vỏ có các tế bào chứa tinh dầu đường kính khoảng 50 µm. Vòng nội bì rõ gồm một lớp tế bào hình chữ nhật. Sát vòng nội bì là các bó libe-gỗ xếp thành vòng. Phần mô mềm ruột có nhiều bó libe-gỗ xếp lộn xộn.

Bột

Bột có màu hơi vàng, mùi thơm đặc trưng. Quan sát trên kính hiển vi thấy: Mảnh mô mềm tế bào thành mỏng có nhiều hạt tinh bột đơn hoặc kép. Các tế bào chứa tinh dầu màu nâu nhạt. Nhiều đám sợi mang tinh thể calci oxalat hình khối lăng trụ. Tinh thể calci oxalat hình khối nằm rải rác, hoặc tập trung trong bó sợi, đường kính 10 µm đến 40 µm. Các mảnh mạch vạch rải rác riêng lẻ hoặc tập trung thành bó. Nhiều hạt tinh bột hình gần tròn, đường kính 3 µm đến 15 µm, nằm rải rác hoặc trong các mảnh mô mềm.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel $60F_{254}$.

Dung môi khai triển: Ether dầu hỏa (60 °C đến 80 °C) - ethyl acetat (4 : 1).

Dung dịch thử: Lấy 0,2 g bột dược liệu, thêm 20 ml *ether dầu hỏa (60 °C đến 80 °C) (TT),* đun sôi hồi lưu trong cách thủy 1 h, để nguội, lọc. Bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến cắn. Hòa cắn trong 1 ml *ether dầu hỏa (60 °C đến 80 °C) (TT).*

Dung dịch đối chiếu: Lấy 0,2 g thân rễ Thạch xương bồ (mẫu chuẩn), tiến hành chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

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 trong 1 h. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 365 nm, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết phát huỳnh quang cùng màu sắc và tương đương về vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Đặt bản mỏng trong bình bão hòa hơi *iod (TT)* đến khi hiện rõ vết. Quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ ẩm

Không quá 12,0 % (Phụ lục 12.13).

Tro toàn phần

Không quá 10,0 % (Phụ lục 9.8).

Tro không tan trong acid

Không quá 2,0 % (Phụ lục 9.7).

Tạp chất

Không quá 1,0 % (Phụ lục 12.11).

Chất chiết được trong dược liệu

Không được ít hơn 7,0 % tính theo dược liệu khô kiệt.

Tiến hành theo phương pháp chiết nóng (Phụ lục 12.10), dùng *ethanol 70 % (TT)* làm dung môi.

Định lượng

Tiến hành theo phương pháp định lượng tinh dầu trong dược liệu (Phụ lục 12.7). Hàm lượng tinh dầu không ít hơn 1,0 % tính theo dược liệu khô kiệt. Dùng 500 ml nước làm dung môi cất, lấy chính xác khoảng 10 g dược liệu, 0,5 ml *xylen (TT)* và cất trong 2 h.

Bảo quản

Để nơi khô, mát, tránh mốc mọt, tránh mất mùi thơm.

Tính vị, quy kinh

Vị cay, tính ôn. Vào các kinh tâm, can.

Công năng, chủ trị

Thông khiếu, thông khí, trục đờm, giải độc, sát trùng tiêu viêm. Chủ trị: Kinh giản đờm nghịch lên, phong hàn tê thấp, đái giắt.

Cách dùng, liều lượng

Ngày dùng từ 4 g đến 12 g, dạng thuốc sắc, thuốc hoàn hoặc tán bột đắp ngoài trị mụn nhọt. Thường phối hợp với các vị thuốc khác.

Kiêng kỵ

Âm huyết hư kém, nam giới hoạt tinh, nữ ra bạch đới, người ra nhiều mồ hôi cấm dùng. Trẻ em không dùng Thạch xương bồ vì khí huyết lưu thông tốt, nếu dùng dễ gây rối loạn chức năng.

https://trungtamthuoc.com/

THỦY XƯƠNG BỒ (Thân rễ)

Rhizoma Acori calami

Thủy xương bồ là thân rễ đã phơi hoặc sấy khô của cây Thủy Xương bồ (*Acorus calamus* L.), họ Xương bồ (Acoraceae). Thu hái quanh năm, tốt nhất là mùa thu. Đào lấy thân rễ, cắt bỏ lá và rễ con, ngâm trong nước sạch 24 h, thỉnh thoảng thay nước. Mùa hè cứ 6 h thay nước một lần. Vớt ra, rửa sạch, phơi khô hoặc sấy khô ở nhiệt độ 50 °C - 60 °C.

Mô tả

Dược liệu là thân rễ hình trụ dẹt, hơi cong, đường kính 0,8 đến 2 cm, gồm nhiều đốt nhỏ. Mặt ngoài màu nâu đậm hoặc có chỗ màu nâu xám, mặt dưới mang vết tích của rễ con là các mấu nhỏ tròn hoặc vết vòng tròn nhỏ. Các đốt rõ, mỗi đốt dài 0,3 - 1,7 cm với các vết nhăn dọc, phần tiếp giáp giữa các đốt mang các mảng dạng sợi mảnh là vết tích của bẹ lá đã khô và mủn đi. Vết bẻ ngang có nhiều xơ, mặt cắt có nhiều điểm màu nâu của các tế bào chứa dầu hiện rõ. Thể chất cứng. Mùi thơm đặc trưng, vị cay, sau hơi tê.

Vi phẫu

Lớp biểu bì gồm những tế bào nhỏ, thành dày hóa gỗ. Vỏ rộng. Phần mô mềm vỏ có nhiều khuyết và các bó sợi hình tròn. Vòng nội bì rõ gồm một lớp tế bào hình chữ nhật. Sát vòng nội bì có một lớp bó libe-gỗ xếp thưa, kích thước tương tự nhau. Các tế bào chứa tinh thể calci oxalat bám sát ở bên ngoài các bó sợi. Phần mô mềm ruột có nhiều bó libe-gỗ xếp lộn xộn. Trong mô mềm ruột và vỏ rải rác có các tế bào chứa dầu và các hạt tinh bột.

Bột

Màu nâu nhạt, mùi thơm đặc trưng. Quan sát trên kính hiển vi thấy: Nhiều hạt tinh bột đơn hoặc kép, đường kính 3 µm đến 5 µm. Mảnh mô mềm tế bào thành mỏng, chứa tinh bột. Rải rác có mảnh mạch, sợi và tinh thể calci oxalat hình nhiều cạnh. Tế bào chứa tinh dầu màu nâu nhạt. Mảnh bần tế bào nhiều cạnh, màu nâu.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254}.

Dung môi khai triển: Cloroform.

Dung dịch thử: Lấy 2 g bột dược liệu, thêm 10 ml *ethanol (TT)*, đun sôi hồi lưu trong cách thủy 20 min, để nguội, lọc, lấy dịch lọc chấm sắc ký.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 2 g bột Thủy xương bồ (mẫu chuẩn), chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

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. Phun *dung dịch acid sulfuric 10 % trong ethanol (TT)*. Sấy bản mỏng ở 105 °C cho đến khi hiện rõ vết. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng thường hoặc dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 366 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng màu sắc và tương đương về vị trí với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Độ ẩm

Không quá 12,0 % (Phụ lục 12.13).

Tro toàn phần

Không quá 8,0 % (Phụ lục 9.8).

Tạp chất

Không quá 1,0 % (Phụ lục 12.11).

Định lượng

Tiến hành theo phương pháp định lượng tinh dầu trong dược liệu (Phụ lục 12.7). Hàm lượng tinh dầu không ít hơn 2,0 % tính theo dược liệu khô kiệt. Dùng 500 ml nước làm dung môi cất, lấy chính xác khoảng 10 g dược liệu, 0,5 ml *xylen (TT)* và cất trong 2 h.

Chế biến

Lấy dược liệu khô, loại bỏ tạp chất, ngâm qua, ủ mềm, cắt thành phiến dày 2 - 3 mm, phơi hoặc sấy khô ở 50 °C - 60 °C thu được thủy xương bồ phiến.

Thủy xương bồ sao vàng: Tiến hành theo phương pháp sao vàng (Phụ lục 12.20). Cho Thủy xương bồ phiến vào chảo, sao đều, nhỏ lửa tới khi toàn bộ bên ngoài mặt phiến có màu vàng hoặc hơi vàng.

Vị thuốc sau khi sao là những phiến mỏng, cong queo, màu hơi vàng. Vị đắng, cay. Mùi thơm đặc trưng của thủy Xương bồ.

Thủy xương bồ sao cám:

Đun chảo nóng già, đổ cám vào sao tới lúc bốc khói trắng, thêm Thủy xương bồ phiến, đảo đều tới khi toàn bộ bên mặt ngoài phiến có màu vàng đậm. Lấy ra để nguội, loại bỏ hết cám. 1,0 kg dược liệu dùng 0,2 kg cám gạo.

Vị thuốc sau khi sao là những phiến mỏng, cong queo, màu vàng đậm. Vị đắng, cay. Mùi thơm đặc trưng của thủy Xương bồ.

Ghi chú: Sử dụng cám gạo (nếp hoặc tẻ) mới xay, màu hơi vàng nhạt, mịn, thơm.

Thủy xương bồ chích gừng:

Gừng tươi rửa sạch, thái phiến, giã nát, vắt lấy nước cốt, thêm nước sạch, làm vài lần, vắt đủ 200 ml dịch gừng. Trộn đều dịch gừng với Thủy xương bồ phiến. Ủ 24 h (6 h đảo một lần), lấy ra, để khô se. Sao vàng. Cứ 1,0 kg dược liệu dùng 300 g gừng tươi.

Vị thuốc sau khi sao là những phiến mỏng, cong queo, màu vàng. Vị đắng, cay. Mùi thơm nhẹ đặc trưng của thủy Xương bồ và mùi thơm của gừng.

Bảo quản

Để nơi khô, mát, tránh mốc mọt, tránh mất mùi thơm.

Tính vị, quy kinh

Vị đắng, cay, tính ấm. Vào các kinh tâm, can, vị.

https://trungtamthuoc.com/

Công năng, chủ trị

Ấm vị, khai khiếu, hóa đờm, chỉ thống, sát trùng. Chủ trị: tiêu hóa kém, thức ăn bị tích trệ, đau bụng, ỉa chảy, viêm ruột, lỵ, bạch hầu, hôn mê cấm khẩu, tim loạn nhịp. Dùng ngoài nấu nước rửa mụn nhọt.

Thủy xương bồ sao cám làm tăng tính chất quy kinh vị để trị bệnh đường tiêu hóa; thủy xương bồ chích gừng làm tăng tính chất hóa đờm để trị bệnh phế quản, tim mạch.

Cách dùng, liều lượng

Ngày dùng từ 3 g đến 6 g, dạng thuốc sắc, thuốc bột. Thường phối hợp với các vị thuốc khác. Dùng ngoài, lượng thích hợp.

Kiêng kỵ

Âm hư hỏa vượng, hoạt tinh, ra nhiều mồ hôi không nên dùng.

TINH DẦU BẠC HÀ

Aetheroleum Menthae arvensis

Tinh dầu thu được từ các bộ phận trên mặt đất của cây Bạc hà (*Mentha arvensis* L.), họ Bạc hà (Lamiaceae), bằng phương pháp cất kéo hơi nước và đã được làm khan nước.

Tính chất

Chất lỏng, trong, không màu hoặc vàng nhạt, mùi thơm đặc biệt, vị cay mát.

Rất dễ tan trong ethanol, cloroform và ether, tan trong 2 đến 3 thể tích ethanol 70 %.

Tỷ trọng

Ở 20 °C: Từ 0,890 đến 0,922 (Phụ lục 6.5).

Chỉ số khúc xạ

Ở 20 °C: Từ 1,455 đến 1,465 (Phụ lục 6.1).

Góc quay cực riêng

Ở 20 °C: Từ -40° đến -20° (Phụ lục 6.4).

Định tính

A. Nhỏ 1 giọt tinh dầu lên lỗ khay sứ, thêm 3 giọt đến 5 giọt *acid sulfuric (TT)* và vài tinh thể *vanilin (TT)*, sẽ xuất hiện màu đỏ cam, thêm 1 giọt nước sẽ chuyển sang màu tím.

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi khai triển: Toluen - ethyl acetat (19 : 1).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,1 ml chế phẩm trong 5 ml *ethanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,1 ml tinh dầu Bạc hà (mẫu chuẩn) trong 5 ml trong *ethanol (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 10 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết phát quang tương ứng về vị trí và có cùng màu sắc với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Phun *dung dịch anisaldehyd (TT)*, sấy bản mỏng ở 105 °C đến khi hiện rõ vết. Quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết tương đương về vị trí và có cùng màu sắc với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Tiếp tục quan sát dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết phát quang tương đương về vị trí và có cùng màu sắc với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Kiểm tra các chất pha trộn trong tinh dầu

A. Ethanol: Lấy 5 ml tinh dầu cho vào ống nghiệm. Thêm từ từ từng giọt *nước cất* (không lắc). Phần tinh dầu ở trên phải trong suốt, không được đục.

B. Nhựa và dầu béo: Nhỏ vài giọt tinh dầu lên giấy lọc, hơ nóng giấy lọc trên bếp điện, giấy phải không có vết dầu loang.

C. Dầu hỏa, dầu mazut: Trong một ống đong đựng khoảng 80 ml *ethanol 80 % (TT)*, nhỏ từng giọt (không lắc) cho đến hết 10 ml tinh dầu, dung dịch phải trong, không có phần không tan nổi ở trên.

Độ trong và màu sắc

Lấy một 1 ml tinh dầu, thêm 3,5 ml *ethanol 70 % (TT)*, lắc đều, dung dịch thu được phải trong. Tiếp tục thêm 10 ml *ethanol 96 % (TT)*, dung dịch thu được vẫn trong, nếu đục thì không được đục hơn màu của dung dịch đối chiếu.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 0,7 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*, thêm 6 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 50,0 ml, thêm 1 ml dung dịch *bạc nitrat (TT)* 1,75 %, để yên trong 5 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan menthol chuẩn trong *ethanol 96 % (TT)* để được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 10 mg/ml.

Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan menthon chuẩn trong *ethanol 96 % (TT)* để được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 10 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 0,2 g chế phẩm vào bình định mức 10 ml, hòa tan và pha loãng vừa đủ bằng *ethanol 96 % (TT)*, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột mao quản silica nung chảy, dài 30 m, đường kính trong 0,32 mm, phủ lớp pha tĩnh có chứa 5 % phenylmethyl polysiloxan dày 0,25 µm.

Khí mang: *Nitrogen dùng cho sắc ký khí,* tỷ lệ chia dòng 1 : 25.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Chương trình nhiệt độ cột: nhiệt độ ban đầu đặt 50 °C trong

https://trungtamthuoc.com/

1 min, sau đó tăng đến 220 °C với tốc độ 10 °C/min, giữ ở 220 °C trong 13 min.
Nhiệt độ detector 280 °C, nhiệt độ buồng tiêm 250 °C.
Thể tích tiêm: 1,0 µl.
Cách tiến hành:
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic menthol và menthon trong 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %. Số đĩa lý thuyết tính theo pic menthol trong sắc ký đồ dung dịch chuẩn không được ít hơn 200 000. Tính hàm lượng (%) của menthon ($C_{10}H_{18}O$) và của menthol ($C_{10}H_{20}O$) dựa vào diện tích pic của menthon và menthol trên sắc ký đồ của dung dịch thử theo phương pháp chuẩn hóa, bỏ qua các pic của dung môi.
Chế phẩm phải chứa từ 14,0 % đến 32,0 % menthon và từ 30,0 % đến 55,0 % menthol.

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

TINH DẦU QUẾ
Aetheroleum Cinnamomi

Tinh dầu thu được từ vỏ thân, vỏ cành hoặc cành và lá của cây Quế (*Cinnamomum cassia* Presl., syn. *Cinnamomum aromaticum* Nees), họ Long não (Lauraceae), bằng cách cất kéo hơi nước.

Tính chất
Chất lỏng trong, màu vàng đến nâu đỏ (chuyển màu dần theo thời gian). Mùi thơm, vị cay nóng rất đặc trưng. Dễ tan trong ethanol 70 % và acid acetic khan.

Tỷ trọng
Ở 20 °C: Từ 1,040 đến 1,072 (Phụ lục 6.5).

Chỉ số khúc xạ
Ở 20 °C: Từ 1,590 đến 1,610 (Phụ lục 6.1).

Góc quay cực riêng
Ở 20 °C: Từ -1° đến +1° (Phụ lục 6.4).

Định tính
A. Lấy 4 giọt tinh dầu trộn với 4 giọt *acid nitric (TT)* ở nhiệt độ dưới 5 °C, xuất hiện tinh thể trắng hoặc vàng sáng.
B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).
Bản mỏng: Silica gel G.
Dung môi khai triển: Cyclohexan - ethyl acetat (9 : 1).
Dung dịch thử: Dung dịch tinh dầu 0,1 % trong *ethanol (TT).*
Dung dịch chất đối chiếu: Hòa tan aldehyd cinnamic chuẩn trong *ethanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ 1 mg/ml.
Dung dịch dược liệu đối chiếu: Nếu không có aldehyd cinnamic chuẩn, dùng dung dịch tinh dầu Quế (mẫu chuẩn) 0,1 % trong *ethanol (TT).*
Dung dịch 2,4-dinitrophenylhydrazin 1,5 %: Hòa tan 1,5 g *2,4-dinitrophenylhydrazin (TT)* trong 20 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)*, thêm *ethanol 95 % (TT)* vừa đủ 100 ml và lọc.
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 10 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, phun *dung dịch 2,4-dinitrophenylhydrazin 1,5 %.* Quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết tương đương về vị trí và có cùng màu sắc (màu da cam) với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch chất đối chiếu hoặc dung dịch dược liệu đối chiếu.

Cắn không tan trong ethanol
Hòa tan 1 ml chế phẩm trong 3 ml *ethanol 70 % (TT),* lắc đều, dung dịch phải trong.

Kim loại nặng
Không được quá 40 phần triệu.
Dung dịch thử: Lấy 1,0 ml chế phẩm vào 1 chén bằng sứ hoặc thạch anh, có nắp đậy, carbon hóa bằng cách nung nhẹ. Để nguội, thêm 2 ml *acid nitric (TT)* và 5 giọt *acid sulfuric (TT)*, đốt nóng cẩn thận cho đến khi hết khói trắng bay ra, than hóa bằng cách nung ở 500 °C đến 600 °C. Để nguội, thêm 2 ml *acid hydrocloric (TT),* bốc hơi tới khô trên cách thủy. Làm ẩm cắn bằng 3 giọt *acid hydrocloric (TT),* thêm 10 ml *nước* nóng và làm ấm trong 2 min. Sau đó thêm 1 giọt *dung dịch phenolphtalein (TT),* thêm từng giọt *amoniac đậm đặc (TT)* cho đến khi dung dịch xuất hiện màu hồng nhạt, thêm 2 ml *acid acetic loãng (TT)*, lọc nếu cần, rửa phễu và cắn bằng 10 ml *nước*. Chuyển dịch lọc và dịch rửa vào ống thử Nessler, thêm *nước* vừa đủ 50 ml.
Dung dịch đối chiếu: Bốc hơi hỗn hợp 2 ml *acid nitric (TT)*, 5 giọt *acid sulfuric (TT)* và 2 ml *acid hydrocloric (TT)* trên cách thủy, làm ẩm cắn bằng 3 giọt *acid hydrocloric (TT).* Sau đó tiến hành như chỉ dẫn với dung dịch thử, sau đó thêm 4,0 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 50 ml.
Cách tiến hành: Thêm 1 giọt *dung dịch natri sulfid (TT_1)* vào dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, lắc mạnh, để yên 5 min. So sánh màu của 2 ống nghiệm bằng cách nhìn dọc ống hoặc quan sát trên nền trắng. Dung dịch thử không được đậm màu hơn dung dịch đối chiếu.

Định lượng
Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).
Dung dịch chuẩn: Hòa tan aldehyd cinnamic chuẩn trong *ethyl acetat (TT)* để được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 3 mg/ml.
Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 100 mg chế phẩm vào bình định mức 25 ml, hòa tan và pha loãng vừa đủ bằng *ethyl acetat (TT)*, lắc đều.
Điều kiện sắc ký:

https://trungtamthuoc.com/

Cột mao quản silica nung chảy, dài 30 m, đường kính trong 0,32 mm, phủ lớp pha tĩnh có chứa 5 % phenylmethyl polysiloxan dày 0,25 µm.

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí (TT)*, tỷ lệ chia dòng: 1 : 20.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Chương trình nhiệt độ cột: nhiệt độ ban đầu đặt 100 °C, sau đó tăng đến 150 °C với tốc độ 5 °C/min, giữ ở 150 °C trong 5 min, tiếp tục tăng đến 200 °C với tốc độ 5 °C/min rồi giữ ở 200 °C trong 5 min.

Nhiệt độ detector 220 °C, nhiệt độ buồng tiêm 200 °C.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Số đĩa lý thuyết của cột tính theo pic aldehyd cinnamic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn không nhỏ hơn 20 000. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic aldehyd cinnamic trong 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng aldehyd cinnamic, C_9H_8O, trong dược liệu dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C_9H_8O trong aldehyd cinnamic chuẩn.

Chế phẩm phải chứa ít nhất 75,0 % (kl/kl) aldehyd cinnamic (C_9H_8O).

Bảo quản

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

XUYÊN TÂM LIÊN

Herba Andrographii

Công cộng, Khổ diệp

Bộ phận trên mặt đất đã phơi hay sấy khô của cây Xuyên tâm liên [*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees; syn. *Justicia paniculata* Burm.f.; *Andrographis subspathulata* C. B. Clark], họ Ô rô (Acanthaceae). Thu hái khi cây bắt đầu ra nụ hoặc nở hoa. Loại bỏ tạp chất, rửa sạch, thái thành từng đoạn, phơi hay sấy ở 50 °C đến 60 °C đến khô.

Mô tả

Các đoạn thân, cành mang lá dài 5 - 10 cm. Thân hình vuông, màu xanh lục, nâu hoặc lục vàng, lõi giữa màu trắng, mặt ngoài có các nếp nhăn dọc, thường phân nhánh, đốt hơi phình ra, chất giòn, dễ gãy. Lá đơn, mọc đối, có cuống ngắn, lá nguyên hình mác, dài 3 cm đến 10 cm, rộng 1 cm đến 2 cm, gốc thuôn, đầu nhọn dài, hai mặt nhẵn, mặt trên màu lục tối, mặt dưới màu lục xám, thể chất giòn. Đôi khi có đoạn cành mang hoa nhỏ, mọc thành chùm ở nách lá và ở ngọn cành. Mùi nhẹ, đặc trưng. Vị rất đắng.

Vi phẫu

Lá: Biểu bì trên tế bào hình gần vuông hoặc hình chữ nhật, biểu bì dưới tế bào tương đối nhỏ, cả hai bề mặt biểu bì đều có tế bào rộng chứa nang thạch hình tròn, hình bầu dục hoặc hình chùy, đường kính tới 36 µm và dài 180 µm. Có lông tiết, đôi khi có lông che chở. Đầu lông tiết dẹt, có 4, 6 hoặc 8 tế bào, đường kính tới 40 µm, cuống rất ngắn. Lông che chở gồm 1 đến 4 tế bào, dài tới 160 µm, đường kính 40 µm, bề mặt có phủ lớp cutin. Lỗ khí có nhiều ở biểu bì dưới, các tế bào phụ thay đổi nhiều về kích thước. Mô dày nằm sát biểu bì trên và biểu bì dưới của gân lá. Cung libe-gỗ nằm ở giữa gân lá, bó mạch gỗ ở phía trên và libe ở phía dưới. Mô giậu gồm một hàng tế bào hình chữ nhật, xếp thẳng đứng. Mô khuyết chiếm 2/3 bề dày của phiến lá.

Thân: Biểu bì có lông tiết và lông che chở. Mô dày tập trung nhiều ở bốn góc của thân. Mô mềm vỏ. Nội bì gồm một hàng tế bào có thành dày. Bó libe-gỗ. Phần ruột gồm những tế bào mô mềm lớn. Các tinh thể calci oxalat hình kim nhỏ rải rác trong mô mềm vỏ và mô mềm ruột.

Bột

Bột màu xanh, mùi nhẹ đặc trưng, vị rất đắng. Quan sát trên kính hiển vi thấy: Mảnh thân và lá mang các tế bào cứng (nang thạch), lỗ khí kiểu trực bào và lông tiết ngắn. Các tế bào cứng dài 250 µm rộng tới 39 µm có vân đồng tâm. Lông tiết có chân đơn bào, đầu đa bào (6 – 8 tế bào), tròn, đường kính 27- 37 µm. Mảnh biểu bì trên của lá tế bào hình đa giác có thành dày, mang tế bào cứng, hiếm thấy lỗ khí kiểu trực bào. Mảnh biểu bì dưới của lá tế bào có thành uốn lượn, mang nhiều lỗ khí kiểu trực bào và tế bào cứng rải rác. Hiếm gặp lông tiết và rất hiếm gặp lông che chở đơn bào hoặc đa bào có đầu nhọn hoặc tròn, thành tế bào dày, đôi khi hóa gỗ và có vân cutin, dài tới 190 µm, rộng tới 40 µm với tế bào ở chân; mảnh mô mềm lá gồm 1 - 2 hàng tế bào giậu, một hàng sát dưới biểu bì trên có kèm các tế bào dài hẹp (dài tới 150 µm, rộng 8 - 17 µm), các tế bào chứa nang thạch và mô khuyết. Mảnh thân tế bào hình đa giác không màu hoặc màu nâu vàng. Mảnh ruột thân tế bào hình đa giác, thành có lỗ; nhiều mảnh mạch lưới, mạch điểm và sợi thành dày có lỗ. Hạt phấn hình cầu gai có 3 lỗ dọc.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol (1 : 1).

Dung dịch thử: Lấy 1,0 g bột dược liệu (qua rây số 250), thêm 30 ml *ethanol 96 % (TT),* chiết siêu âm 30 min. Lọc, thêm 300 mg than hoạt vào dịch lọc (để loại màu), lắc kỹ. Lọc lại và lấy dịch lọc đem cô dưới áp suất giảm đến cắn. Hòa cắn trong 1 ml *methanol (TT)* được dung dịch chấm sắc ký.

Dung dịch chất đối chiếu: Hòa tan andrographolid chuẩn

https://trungtamthuoc.com/

trong *ethanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ 1 mg/ml.
Dung dịch dược liệu đối chiếu: Nếu không có andrographolid chuẩn, dùng 1,0 g bột Xuyên tâm liên (mẫu chuẩn) và tiến hành chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.
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. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm, xuất hiện các vết tắt quang. Phun lên bản mỏng *dung dịch vanilin 2 % trong acid sulfuric (TT)*. Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 5 min. Quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết tương đương về vị trí và cùng màu sắc với vết của andrographolid trên sắc ký đồ của dung dịch chất đối chiếu hoặc trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có 5 vết màu hồng, tím đến tím đậm, tương đương về vị trí và cùng màu sắc với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch dược liệu đối chiếu.

Độ ẩm
Không quá 10,0 % (Phụ lục 9.6, 1 g, 85 °C, 4 h).

Tro toàn phần
Không quá 13,0 % (Phụ lục 9.8).

Tro không tan trong acid
Không quá 2,0 % (Phụ lục 9.7).

Lá
Không ít hơn 30,0 % (Phụ lục 12.11).

Tạp chất
Không quá 2 % (Phụ lục 12.11).

Chất chiết được trong dược liệu
Không ít hơn 8,0 % tính theo dược liệu khô kiệt.
Tiến hành theo phương pháp chiết nóng (Phụ lục 12.10), dùng *ethanol 96 % (TT)* làm dung môi.

Định lượng
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Methanol - nước (55 : 45).
Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 2,5 g bột dược liệu (qua rây 710), thêm 50,0 ml *methanol (TT),* đun hồi lưu trên cách thủy 15 min. Để nguội, lọc lấy dịch chiết, cắn được tiếp tục chiết như trên thêm 3 lần nữa. Gộp các dịch chiết vào bình định mức 200 ml và thêm *methanol (TT)* đến vạch. Hút 10,0 ml dung dịch trên chuyển vào bình định mức 50 ml, thêm *methanol (TT)* đến vạch, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 µm.
Dung dịch chuẩn: Hòa tan andrographolid chuẩn trong *methanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 40 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 223 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 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 pic andrographolid thu được trong 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.
Tính hàm lượng andrographolid trong dược liệu dựa vào diện tích pic andrographolid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{20}H_{30}O_5$ trong andrographolid chuẩn.
Dược liệu phải chứa không ít hơn 1,0 % andrographolid ($C_{20}H_{30}O_5$) tính trên dược liệu khô kiệt.

Chế biến
Lấy dược liệu khô, sạch cắt nhỏ, sao hơi vàng.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, để nơi khô mát, tránh mốc, mọt.

Tính vị, quy kinh
Vị rất đắng, tính hàn. Vào các kinh phế, can, tỳ.

Công năng, chủ trị
Thanh nhiệt, giải độc, lương huyết, tiêu thũng, táo thấp.
Chủ trị: Cảm mạo phát sốt, họng sưng đau, lao kê ở phổi, viêm amidan, viêm dạ dày, kiết lỵ, tiêu chảy, đái rắt, mụn nhọt.

Cách dùng, liều lượng
Ngày dùng từ 4 g đến 16 g dưới dạng thuốc sắc, hoặc bột.
Dùng ngoài: Ngày dùng từ 20 g đến 40 g lá tươi, giã nát để đắp, hoặc sắc lấy nước rửa chỗ mụn nhọt, ngứa lở.

Kiêng kỵ
Do vị thuốc có vị rất đắng nên không dùng thời gian dài, làm suy vị khí.

https://trungtamthuoc.com/

CÁC PHỤ LỤC

https://trungtamthuoc.com/

MỤC LỤC
(Các phụ lục)

PHỤ LỤC 17	Trang
Đồ đựng cấp 1 dùng cho chế phẩm dược	PL-485
17.1 Đồ đựng bằng thủy tinh dùng cho chế phẩm dược	PL-486
17.2 Đồ đựng kim loại cho thuốc mỡ tra mắt	PL-492
17.3 Đồ đựng và nút bằng chất dẻo	PL-493
17.3.1 Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm không phải thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt	PL-500
17.3.2 Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm thuốc tiêm	PL-501
17.3.3 Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm nhỏ mắt	PL-502
17.3.4 Phép thử phản ứng sinh học	PL-503
17.4 Dụng cụ tiêm truyền đã tiệt khuẩn (Bộ dây truyền dịch)	PL-510
17.5 Nút cao su dùng cho chai đựng thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền	PL-513
17.9.2 Nguyên liệu để sản xuất đồ đựng máu và chế phẩm máu	PL-515
17.9.8 Polyamid-6 (PA-6) dùng làm đồ đựng chế phẩm không phải thuốc tiêm	PL-521
17.9.9 Poly(vinyl clorid) hóa dẻo dùng để sản xuất đồ đựng dung dịch tiêm truyền	PL-523
17.9.10 Poly(vinyl clorid) không hóa dẻo dùng để sản xuất đồ đựng thuốc dạng rắn và dạng lỏng không dùng đường tiêm	PL-527

https://trungtamthuoc.com/

PHỤ LỤC 17

ĐỒ ĐỰNG CẤP 1 DÙNG CHO CHẾ PHẨM DƯỢC

Đồ đựng cấp 1 dùng cho chế phẩm dược hay đồ đựng, bao bì cấp 1 là một vật phẩm dùng để đựng, tiếp xúc trực tiếp với thuốc chứa trong đó như các loại chai, lọ, ống, bơm tiêm, vỉ thuốc.... Các loại nắp đậy như nắp xoáy, nút dập, nắp chụp, đệm lót, màng bao,.. tiếp xúc trực tiếp với thuốc cũng được coi là một phần của đồ đựng.

Phụ lục này cung cấp những thông tin cần thiết và những tiêu chuẩn cần đáp ứng của các loại đồ đựng và một số nguyên liệu chính cùng một số chất phụ gia để chế tạo đồ đựng cấp 1 dùng cho chế phẩm dược như thủy tinh và chất dẻo... Trong đó, một số phương pháp thử và các chỉ tiêu để đánh giá hệ bao gói đồ đựng và nút dùng cho các dạng thuốc uống thể rắn và lỏng được nêu trong Phụ lục 17.3 Đồ đựng và nút bằng chất dẻo.

Thuật ngữ

Đồ đựng cấp 1, đồ đựng, bao bì cấp 1 (primary package, container): Là loại đồ đựng có mặt trong tiếp xúc trực tiếp hoặc có thể sẽ tiếp xúc trực tiếp với thuốc chứa bên trong.

Đồ đựng cấp 2 (secondary package): Là những những đồ đựng tiếp xúc trực tiếp với đồ đựng cấp 1 và có tác dụng bảo vệ thêm cho thuốc chứa bên trong đồ đựng.

Nút hoặc nắp (closure): Là một bộ phận của đồ đựng dùng để đậy kín khoảng trống chỗ lấy thuốc ra của đồ đựng (như miệng chai, lọ) để bảo vệ các thuốc đựng bên trong. Có các loại nút khác nhau như nắp xoáy, nút chụp.

Đồ đựng đơn liều (1 liều, single-dose container): Là những đồ đựng chứa một lượng thuốc dự định dùng toàn bộ hoặc một phần chỉ trong 1 lần duy nhất.

Đồ đựng đa liều (nhiều liều, multi-dose container): Là những đồ đựng chứa một lượng thuốc từ 2 liều trở lên.

Đồ đựng kín (well-closed container): Là những loại đồ đựng có khả năng bảo vệ cho thuốc chứa đựng bên trong không bị nhiễm các chất rắn, chất lỏng từ bên ngoài vào và không để bị mất các thuốc chứa bên trong ở những điều kiện đóng gói, bảo quản và vận chuyển thông thường.

Đồ đựng kín hoàn toàn (airtight or tightly-closed container): Là những loại đồ đựng không cho thấm các chất rắn, chất lỏng cũng như chất khí ở những điều kiện đóng gói, bảo quản và vận chuyển thông thường. Nếu đồ đựng chứa lượng thuốc dự định để dùng nhiều hơn 1 lần thì phải được thiết kế sao cho vẫn giữ được kín hoàn toàn sau khi đóng lại nắp.

Đồ đựng hàn kín (sealed container): Là loại đồ đựng được hàn kín bằng cách đun chảy nguyên liệu dùng để tạo ra đồ đựng.

Đồ đựng hàn kín chống thấm khí (hermetically sealed container): Là loại đồ đựng không cho không khí hoặc bất kỳ loại khí nào thấm qua ở điều kiện bình thường khi đóng gói, vận chuyển, bảo quản hoặc phân phối... Loại đồ đựng này thường được hàn kín bằng cách đun chảy nguyên liệu dùng để tạo ra đồ đựng và chỉ dùng cho các loại thuốc đóng gói đơn liều.

Đồ đựng chống đánh tráo (tamper-proof container): Là những loại đồ đựng được đóng kín bằng một nắp thiết kế sao cho có thể nhận thấy nếu đã từng bị mở vì không thể đóng kín lại giống như ban đầu.

Đồ đựng tránh trẻ em tự mở (child-proof container): Là những loại đồ đựng được đóng kín bằng một nắp thiết kế sao cho trẻ em không thể tự mở được.

Đồ đựng tránh ánh sáng (light-resistant container): Là những loại đồ đựng có khả năng bảo vệ cho thuốc chứa bên trong không bị ảnh hưởng bởi ánh sáng nhờ đặc tính của nguyên liệu chế tạo đồ đựng. Ngoài ra, đồ đựng trong, không màu hoặc hơi mờ đục cũng có thể được tránh ánh sáng bằng cách để trong một đồ đựng đục chắn sáng. Trong những trường hợp đó, trên nhãn của đồ đựng phải ghi rõ: luôn bảo quản thuốc trong bao gói hoặc để vào chỗ tối cho đến khi dùng hết thuốc.

Đồ đựng có thể đóng lại (reclosable package): Là loại đồ đựng sau khi mở lần đầu, có thể đóng lại ở mức bảo vệ tương tự và có thể được mở ra, đóng lại nhiều lần cho đến khi lấy hết thuốc bên trong mà vẫn đảm bảo đóng kín. Loại đồ đựng này có thể kết hợp cùng loại *Đồ đựng tránh trẻ em tự mở.*

Đồ đựng không thể đóng kín lại (non-reclosable package): Là loại đồ đựng hoặc một phần của đồ đựng không thể đóng lại sau khi đã mở và lấy ra toàn bộ hoặc một phần thuốc đóng trong đó, ví dụ như các loại vỉ đóng thuốc viên, túi/gói và các đồ đựng đơn liều. Đồ đựng không thể đóng kín lại cũng có thể bao gồm cả các loại vỉ, bao gói bằng các lá kim loại hoặc các loại vỉ hỗn hợp PVC/kim loại tạo thành bằng ép nhiệt hoặc ép lạnh. Loại đồ đựng này cũng có thể kết hợp với loại *Đồ đựng tránh trẻ em tự mở* tùy theo mục đích sử dụng.

Yêu cầu chung

Người sử dụng đồ đựng cấp 1 phải yêu cầu nhà cung cấp đồ đựng đảm bảo rằng thành phần của đồ đựng không được khác nhau giữa các lô và phải giống với loại đã dùng khi kiểm tra tính tương thích của nguyên liệu sản xuất đồ đựng. Nếu có sự thay đổi thành phần công thức chế tạo đồ đựng, phải kiểm tra lại phép thử tính tương thích và phép thử sinh học như đối với nguyên liệu làm đồ đựng, có thể thử các chỉ tiêu hoặc một phần tùy thuộc vào tình trạng và mức độ thay đổi.

https://trungtamthuoc.com/

Mặt trong của đồ đựng phải được chọn lựa cẩn thận để khi dùng không ảnh hưởng tới bản chất, độ ổn định của thuốc trong quá trình bảo quản, vận chuyển dù chỉ là thời gian ngắn. Đồ đựng phải được thiết kế thích hợp sao cho thuốc đựng trong đó được lấy ra một cách dễ dàng và phù hợp với mục đích sử dụng. Đồ đựng phải có khả năng bảo vệ, hạn chế sự làm giảm hàm lượng thuốc chứa đựng trong đó và không tương tác về mặt vật lý cũng như hóa học với các thành phần của thuốc chứa bên trong làm chất lượng thuốc bị biến đổi vượt quá mức giới hạn cho phép hoặc tăng nguy cơ độc tính.

17.1 ĐỒ ĐỰNG BẰNG THỦY TINH DÙNG CHO CHẾ PHẨM DƯỢC

Đồ đựng bằng thủy tinh dùng cho chế phẩm dược là đồ đựng bằng thủy tinh có mặt trong tiếp xúc trực tiếp với thuốc.

Tùy vào bản chất của thuốc mà chọn loại thủy tinh thích hợp để chế tạo đồ đựng sao cho đồ đựng không phóng thích một lượng các chất đủ để ảnh hưởng tới độ ổn định của thuốc hoặc có nguy cơ gây độc. Trong một số trường hợp đặc biệt, cần có các thông tin chi tiết để đánh giá ảnh hưởng khi sử dụng thuốc chứa trong đồ đựng lâu dài và với nhóm người bệnh dễ bị tổn thương.

Đồ đựng chế phẩm tiêm thường dùng loại thủy tinh không màu. Đồ đựng thủy tinh màu cũng có thể được dùng cho những chế phẩm tiêm chứa hoạt chất nhạy cảm với ánh sáng. Những đồ đựng thủy tinh cho chế phẩm để tiêm dù ở dạng lỏng hoặc bột đều phải đảm bảo quan sát được tính chất cảm quan của thuốc đựng ở bên trong.

Đồ đựng thủy tinh màu hay không màu có thể dùng cho những chế phẩm không dùng để tiêm.

Trước khi đóng thuốc, đồ đựng phải được xử lý đạt độ sạch theo yêu cầu của từng dạng thuốc như giới hạn hạt bụi và vi sinh vật...

Một số loại đồ đựng

Đồ đựng thủy tinh có thể là đồng chất như ống tiêm, nhưng với chai lọ thì phải có nắp, nút thích hợp bằng thủy tinh hoặc vật liệu khác, như cao su, chất dẻo... Nhóm đồ đựng chế tạo từ thủy tinh có nhiều loại như: Chai, lọ, ống, bơm tiêm...

Chai, lọ đựng thuốc: Chai, lọ đựng thuốc là loại đồ đựng có thành tương đối dày và được đóng kín bằng một loại nắp, nút và các phụ kiện thích hợp. Nút có thể là thủy tinh, cao su hoặc chất dẻo. Những chất đựng ở trong chai, lọ có thể được lấy ra dùng một lần (đồ đựng đơn liều) hoặc nhiều lần (đồ đựng đa liều). Chai, lọ có thể in, khắc vạch đánh dấu thể tích. Riêng với chai đựng thuốc tiêm truyền và các chế phẩm tương tự phải khắc vạch đánh dấu thể tích từ 2 hướng lên xuống theo chiều cao của chai.

Chai, lọ bằng thủy tinh để đựng thuốc đặc biệt như khí dung ở áp suất cao phải được chế tạo đặc biệt để chịu áp lực cao của khí đẩy và an toàn như độ dày hoặc bao bọc chai, lọ bằng nhựa.

Chai, lọ đựng máu và những chế phẩm của máu: Là những đồ đựng hình trụ, có thành dày thích hợp đáp ứng yêu cầu về độ bền trong điều kiện sử dụng, có dung tích khác nhau và là những thủy tinh trung tính, trong và không màu.

Ống tiêm rỗng: Là ống có thành mỏng, đầu và miệng ống có thể thuôn nhỏ hoặc cổ bồng miệng loe, miệng ống để hở và được hàn kín sau khi đã đóng đủ thuốc. Thuốc ở trong ống thường chỉ lấy ra dùng một lần. Ống đựng thuốc tiêm phải dùng loại thủy tinh trung tính phù hợp. Cũng có thể sản xuất ống tiêm rỗng đạt độ sạch theo yêu cầu và hàn kín. Khi đóng thuốc, ống được đưa vào máy tự động đốt cắt làm hở miệng ống, đóng thuốc và hàn kín.

Bơm tiêm đựng thuốc bằng thủy tinh: Bơm tiêm bằng thủy tinh có chứa thuốc gắn với kim tiêm và phụ kiện cần thiết khác. Đó là loại đồ đựng đặc biệt dùng cho một số loại thuốc tiêm phân liều, thường ở dạng lỏng và được đóng gói kín, vô trùng và dùng một lần.

Phân loại thủy tinh và độ bền của thủy tinh

Thủy tinh là muối silicat như natri silicat, calci silicat...chế tạo bằng cách nấu chảy hỗn hợp của silic oxyd (SiO_2) và các chất phụ gia.

Thủy tinh thường trong suốt, không màu. Thủy tinh màu là có thêm một lượng nhỏ oxyd kim loại mà sự lựa chọn tùy thuộc vào sự hấp thụ quang được mong muốn.

Thủy tinh trung tính chứa một lượng đáng kể bor oxyd, nhôm oxyd thay cho một phần oxyd kim loại kiềm và/hoặc oxyd kim loại kiềm thổ. Do thành phần khác biệt nên thủy tinh trung tính có độ bền với nhiệt cao và độ bền với nước rất cao.

Thủy tinh kiềm chứa oxyd kim loại kiềm, chủ yếu là natri oxyd và oxyd kim loại kiềm thổ, chủ yếu là calci oxyd. Với những thành phần như vậy nên thủy tinh kiềm có đồ bền với nước vừa phải.

Độ bền với nước của đồ đựng thủy tinh dùng cho chế phẩm dược được biểu thị bằng độ kháng lại sự phóng thích của các chất khoáng hòa tan vào nước trong những điều kiện quy định. Khi tiếp xúc với nước, thủy tinh có thể giải phóng, hòa tan những hợp chất chứa ion kim loại từ cấu trúc phân tử của thủy tinh nhất là ion natri và ion kim loại kiềm, kiềm thổ tạo ra dịch có tính kiềm ít hoặc nhiều. Định lượng độ kiềm này có thể đánh giá được độ bền với nước của thủy tinh, qua đó phân loại và chọn loại đồ đựng thủy tinh phù hợp với dạng thuốc.

Khi cho nước tiếp xúc với mặt trong của đồ đựng thủy tinh trong điều kiện quy định, sau đó định lượng ion có phản

https://trungtamthuoc.com/

ứng kiềm đã phóng thích vào nước, kết quả này gọi là độ bền với nước của đồ đựng thủy tinh.

Khi thử nghiệm bằng cách đập vỡ đồ đựng thủy tinh rồi lấy lượng chính xác, tán bột và cho tiếp xúc với nước trong điều kiện quy định, sau đó định lượng độ kiềm của dịch thu được, kết quả này gọi là độ kiềm hay độ bền với nước của các hạt thủy tinh.

Tùy theo độ bền bề mặt với nước mà đồ đựng thủy tinh được phân loại theo các loại như sau:

Đồ đựng thủy tinh loại I: Là thủy tinh trung tính có độ bền với nước cao do thành phần hóa học của thủy tinh.

Đồ đựng thủy tinh loại II: Thường là thủy tinh kiềm đã xử lý bề mặt thích hợp nên cũng có độ bền với nước cao.

Đồ đựng thủy tinh loại III: Thường là thủy tinh kiềm, chỉ có độ bền với nước vừa phải.

Nhà sản xuất thuốc phải chịu trách nhiệm chọn những đồ đựng thích hợp cho từng loại thuốc khác nhau.

Đồ đựng thủy tinh loại I nói chung thích hợp với tất cả những chế phẩm dược bao gồm cả thuốc tiêm và thuốc không dùng đường tiêm.

Đồ đựng thủy tinh loại II nói chung thích hợp cho những chế phẩm dạng dung dịch nước, có tính acid hay trung tính dùng để tiêm hoặc không dùng đường tiêm.

Đồ đựng thủy tinh loại III nói chung thích hợp cho những chế phẩm không chứa nước hay thuốc trong dung môi dầu dùng để tiêm, bột thuốc pha tiêm (trừ các chế phẩm ở dạng đông khô) và những chế phẩm không dùng đường tiêm.

Trừ đồ đựng thủy tinh loại I, những đồ đựng thủy tinh cho chế phẩm tiêm không được dùng lại. Những đồ đựng thủy tinh để đựng máu và những sản phẩm từ máu tuyệt đối không được dùng lại.

Mặt trong của đồ đựng thủy tinh tiếp xúc với thuốc có thể được xử lý đặc biệt để cải thiện độ bền đối với nước hoặc tạo ra tính không thấm nước... nhưng phải chứng minh tính an toàn của các biện pháp này. Mặt ngoài cũng có thể được xử lý để làm giảm độ ma sát và tăng khả năng chống sự mài mòn, nhưng không để nhiễm bẩn mặt trong.

Sự phát sinh bong tróc bề mặt tiếp xúc

Khi các đồ đựng bằng thủy tinh được sản xuất dưới các điều kiện khắc nghiệt (ví dụ dưới chương trình nhiệt độ và thời gian qui định) và/ hoặc để tiếp xúc với các chế phẩm được đặc biệt chúng có thể bị bong các mảng vụn, ví dụ sự tách lớp trên bề mặt tiếp xúc thành các lớp mỏng hoặc các vụn nhỏ. Sự bong tróc thủy tinh là do các phản ứng hóa học xảy ra trên bề mặt theo cơ chế ăn mòn bởi sự hòa tan do thủy phân và trao đổi ion do ảnh hưởng của pH. Quá trình tương tác giữa bề mặt thủy tinh và chế phẩm dược cần có thời gian đủ lâu (âm ỉ) và các vụn nhỏ chỉ xuất hiện sau vài tháng sử dụng đồ đựng.

Một số nguy cơ làm tăng khả năng bong tróc: Thành phần hóa học của chế phẩm, sự có mặt của các đệm citrat hoặc phosphat làm ăn mòn thủy tinh, lực ion của môi trường lỏng là nguyên nhân gây ra sự bong tróc mạnh. Qui trình sản xuất đồ đựng, xử lý bề mặt bên trong đồ đựng, tiệt khuẩn và dây chuyền đóng sản phẩm là các yếu tố quan trọng phải xem xét. Nhà sản xuất nên đánh giá sự phù hợp của đồ đựng và chế phẩm trên từng trường hợp, ví dụ như xem xét đến dạng bào chế, đặc tính các thành phần của chế phẩm và chất lượng thủy tinh.

Nguyên nhân bong tróc bề mặt tiếp xúc của đồ đựng thủy tinh có nguồn gốc khác nhau được đánh giá và phân loại bởi thử nghiệm lão hóa cấp tốc, tiến hành tại nhiệt độ qui định và thời gian ngắn, sử dụng các dung dịch kết hợp với các chế phẩm dược thành dịch chiết để thử. Sự xuất hiện của các tiểu phân, sự tách pha trên bề mặt bên trong và từng bước tăng nồng độ muối silic trong dịch chiết là các chỉ báo cho xu hướng bị bong tróc ăn mòn. Thử nghiệm lão hóa cấp tốc có thể được sử dụng như công cụ để lựa chọn đồ đựng thích hợp nhất đối với một chế phẩm, nhưng việc so sánh đầy đủ sự tương tác của dược chất với thủy tinh chỉ có thể được đánh giá bằng thử nghiệm độ ổn định trong điều kiện sử dụng bình thường.

CÁC PHÉP THỬ

Đồ đựng bằng thủy tinh phải đáp ứng các phép thử liên quan đến độ bền với nước. Khi đồ đựng có các phần không phải là thủy tinh thì các phép thử chỉ áp dụng với phần là thủy tinh.

Xác định chất lượng của đồ đựng theo mục đích sử dụng, một hoặc các phép thử sau đây là cần thiết.

Phép thử độ bền với nước được thực hiện để phân loại thủy tinh (loại I, II hoặc III) và để kiểm tra độ bền với nước của đồ đựng.

Hơn nữa, đồ đựng dung dịch tiêm phải tiến hành thử arsen và đồ đựng bằng thủy tinh màu phải thử độ truyền quang.

ĐỘ BỀN VỚI NƯỚC

Bảng 17.1.1 - Các loại thủy tinh

Loại đồ đựng bằng thủy tinh	Phép thử phải thực hiện
Loại I và II (phân biệt với đồ đựng bằng thủy tinh loại III)	Phép thử A (thử nghiệm bề mặt)
Loại I (phân biệt với đồ đựng bằng thủy tinh loại II và loại III)	Phép thử B (thử nghiệm đối với hạt thủy tinh) hoặc phép thử C (thử nghiệm độ ăn mòn của acid)
Loại I và II (nếu có nghi ngờ về đồ đựng có độ bền với nước do xử lý bề mặt hay do thành phần của thủy tinh)	Phép thử A và B, hoặc phép thử A và C

Thực hiện chuẩn độ dịch chiết thu được dưới các điều kiện qui định tại Phép thử A, B và C. Phép thử C được thực hiện khi không biết chắc chắn đồ đựng là thủy tinh loại I hay loại II.

https://trungtamthuoc.com/

Thiết bị

– Nồi hấp tiệt trùng hoặc một dụng cụ tiệt trùng có thể đạt được áp suất $2,5 \times 10^5$ N/m² (tương đương với 0,25 MPa = 2,5 bar) hoặc hơn và có thể tiến hành chu kỳ nhiệt như mô tả trong qui trình vận hành nồi hấp dưới đây. Nồi hấp hoặc dụng cụ được trang bị van điều chỉnh áp suất hoặc những thiết bị khác có thể duy trì nhiệt độ ở 121 ± 1 °C. Buồng hấp được trang bị một thiết bị đun nóng, một nhiệt kế tích hợp với nồi, một áp kế, vòi (chỉ cho nồi vận hành không tự động) và một khay đựng có dung lượng phù hợp để đựng chất lỏng, một số đồ đựng cần cho phép thử. Nồi hấp có khả năng kết nối một nhiệt kế hoặc một cặp nhiệt kế ở trong nồi với một thiết bị đo ở bên ngoài để đo được nhiệt độ độc lập với nồi hấp.

Nồi hấp và các thiết bị phụ trợ phải được rửa sạch bằng nước trước khi dùng.

– Nhiệt kế hoặc một cặp nhiệt kế đã được hiệu chuẩn được kết nối với một bộ phận đo.

– Buret có dung tích phù hợp.

– Bình định mức 1000 ml một vạch.

– Pipet và cốc có mỏ.

– Bình nón dung tích 100 ml và 250 ml.

– Bình cách thủy.

– Màng bọc bằng kim loại (nhôm hoặc thép không gỉ).

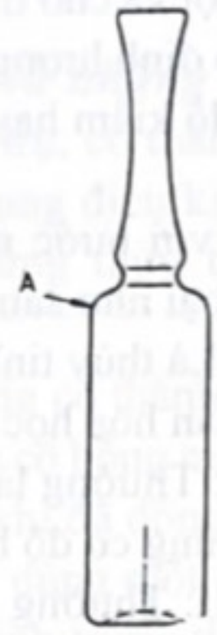
– Bình đong và cốc có mỏ luôn đủ dùng cho phép thử hoặc được đựng đầy nước và giữ trong nồi hấp tại 121 °C trong ít nhất 1 h trước khi dùng.

Xác định thể tích nước đóng vào đồ đựng

Thể tích nước đóng vào đồ đựng là thể tích nước đưa vào đồ đựng theo yêu cầu của phép thử. Thể tích nước đóng vào chai, lọ phải từ 90 % dung tích tràn đầy. Đối với ống, thể tích này là lượng nước đóng đến vai ống.

Đối với lọ hoặc chai: Lấy ngẫu nhiên 6 đồ đựng trong một lô, hoặc 3 đồ đựng nếu dung tích của đồ đựng trên 100 ml, loại bỏ các bụi bẩn. Cân các đồ đựng rỗng chính xác đến 0,1 g. Để đứng các đồ đựng trên mặt phẳng và đong nước gần đầy đến miệng, tránh tràn ra ngoài và tạo các bọt khí. Điều chỉnh lớp chất lỏng đến miệng đồ đựng. Cân các đồ đựng đã chứa đầy nước, khối lượng thu được được biểu thị bằng số thập phân có hai chữ số sau dấu phẩy đối với các đồ đựng có thể tích danh định nhỏ hơn và bằng 30 ml, và biểu thị bằng số thập phân có một chữ số sau dấu phẩy với đồ đựng có thể tích danh định lớn hơn 30 ml. Tính giá trị trung bình của thể tích nước đã thu được theo mililít và nhân với 0,9. Giá trị thu được của lô thử biểu thị bằng số thập phân có một chữ số sau dấu phẩy là thể tích nước đóng vào mỗi chai, lọ.

Đối với ống: Đặt ít nhất 6 ống dựng đứng trên mặt phẳng, đong nước vào ống bằng buret tới điểm A, nơi thân ống được khắc vạch vai ống (Hình 17.1.1), đọc thể tích (biểu thị với số thập phân có 2 chữ số sau dấu phẩy) và tính giá trị trung bình. Giá trị thu được biểu thị bằng số thập phân có một chữ số sau dấu phẩy là thể tích nước đóng vào mỗi ống của lô thử. Thể tích này có thể xác định bằng cách cân.



Hình 17.1.1 - Thể tích nước đóng vào ống (tới điểm A)

Đối với bút tiêm (cartridge) và xylanh: Lấy 6 đồ đựng cần kiểm tra, đậy lỗ hở nhỏ (phần nối của bút tiêm hay xylanh với kim tiêm) bằng nguyên liệu trơ (ví dụ như nắp đậy) hoặc bằng các dụng cụ khác phù hợp để trách nước rò rỉ ra ngoài. Xác định thể tích nước đóng vào đồ đựng theo cách mô tả ở phần *Đối với lọ hoặc chai* và nhân kết quả thu được với 0,9. Giá trị thu được được biểu thị bằng số thập phân có một chữ số sau dấu phẩy là thể tích nước đóng vào mỗi đồ đựng của lô thử.

Phép thử A: Độ bền với nước của đồ đựng thủy tinh (Phép thử bề mặt)

Áp dụng với đồ đựng chưa qua sử dụng. Thể tích của dung dịch thử được qui định trong Bảng 17.1.2.

Bảng 17.1.2 - Thể tích của dung dịch thử và số lần chuẩn độ

Thể tích nước đóng vào đồ đựng (ml)	**Thể tích dung dịch thử cần cho một lần chuẩn độ** (ml)	**Số lần chuẩn độ**
Tới 3	25,0	1
Trên 3 đến 30	50,0	2
Trên 30 đến 100	100,0	2
Trên 100	100,0	3

Làm sạch: Loại bỏ các bụi bẩn trên đồ đựng. Ngay trước khi thử, đong đầy nước đến miệng các đồ đựng và để yên, làm đầy tràn bằng nước trong 20 ± 5 min. Đổ hết nước đi và rửa bằng nước hai lần và một lần rửa bằng *nước* (TT_1), để đồ đựng ráo nước.

Các ống đã hàn kín không rửa trước khi thử. Các ống này có thể được làm ấm trên cách thủy hoặc trong tủ sấy tại 40 °C trong khoảng 2 min trước khi mở để tránh chênh lệch áp suất khi mở.

Làm đầy: Đong đầy *nước* (TT_1) vào các đồ đựng tới thể tích nước đóng vào đồ đựng được xác định ở trên. Đậy mỗi đồ đựng bằng vật liệu trơ, ví dụ bằng cốc có mỏ úp ngược

https://trungtamthuoc.com/

sao cho đáy của cốc có mỏ vừa với miệng của đồ đựng hoặc ống và lọ được cuốn bằng màng nhôm sạch. Đặt các xylanh và bút tiêm vào trong một cốc có mỏ và phủ miệng cốc bằng màng nhôm sạch.

Các đồ đựng có thể tích từ 2 ml hoặc nhỏ hơn, khi lượng nước không giữ đủ trong quá trình hấp có thể được đậy bằng cách thích hợp, ví dụ bằng nắp, nút bằng nguyên liệu trơ như silicon và giữ chặt bằng các dụng cụ kẹp thích hợp. Đặt các mẫu thử, đã chia thành nhóm trong đĩa thủy tinh hoặc cốc có mỏ hoặc các dụng cụ chứa thích hợp khác, vào khay trong nồi hấp có chứa *nước* ở nhiệt độ phòng. Đảm bảo các mẫu được giữ ở trên mức nước trong nồi hấp.

Tiến hành hấp

Chu kỳ nhiệt độ chuẩn: Nồi hấp được vận hành sao cho nhiệt độ trong đồ đựng cần kiểm tra theo chu kỳ nhiệt như sau: Nhiệt độ tăng từ nhiệt độ phòng đến 100 °C trong vòng 20 - 30 min; Duy trì ở 100 °C ± 1 °C trong 10 ± 1 min; nhiệt độ trong đồ đựng tăng từ 100 °C đến 121 °C trong vòng 20 - 22 min; duy trì nhiệt độ tại 121 °C ± 1 °C trong 60 ± 1 min; nguội tới 100 °C trong 40 - 44 min.

Hiệu chỉnh nồi hấp: Trước khi sử dụng lần đầu, nồi hấp và hệ thống đo nhiệt độ cần được hiệu chỉnh để đảm bảo sự cài đặt nồi hấp vận hành là phù hợp, đạt được nhiệt độ bên trong đồ đựng là 121 °C ± 1 °C.

Ghi chú: Có thể quan sát được sự khác nhau giữa nhiệt độ đo trong buồng hấp và bên trong đồ đựng.

Lấy một bộ đồ đựng có thể tích trung bình (khoảng 10 ml) và đóng đầy *nước (TT_1)*. Chọn một số đồ đựng để vừa đầy khay hấp trong buồng hấp của nồi. Đưa đầu dưới của nhiệt kế đã được hiệu chỉnh hoặc cặp nhiệt kế đã hiệu chỉnh vào trong một đồ đựng qua lỗ trên nắp nồi có đường kính tương tự như thân của nhiệt kế và nối nhiệt kế này với một máy đo nhiệt độ ở bên ngoài. Nếu đồ đựng quá nhỏ để đưa một cặp nhiệt kế thì đặt cặp nhiệt kế trong một đồ đựng tương tự có kích thước phù hợp đã đóng đầy *nước (TT_1)*. Đậy nắp nồi hấp hoặc nắp an toàn và vận hành nồi hấp để đạt được qui định về nhiệt độ trong đồ đựng. Khi nồi hấp vận hành ổn định, mở lỗ thoát khí và gia nhiệt cho nồi hấp với tốc độ đều đặn sao cho hơi ẩm thoát mạnh ra từ lỗ thoát khí sau 20 - 30 min, duy trì sự thoát hơi nước thêm 10 min.

Đóng lỗ thoát khí, theo dõi sự tăng nhiệt độ trên máy đo của cặp nhiệt kế đã hiệu chỉnh bởi sự so sánh với nhiệt độ đọc được trên nồi hấp và điều chỉnh cài đặt nồi hấp để đạt được chu kỳ nhiệt độ như mong muốn. Giữ nhiệt độ ổn định nhất có thể.

Dùng máy đo nhiệt độ của cặp nhiệt kế đã hiệu chỉnh để điều chỉnh vận hành nồi hấp luôn đạt được sự dao động nhiệt độ ở 121 °C ± 1 °C. Khi nồi hấp nguội đi, lỗ thoát khí giúp tránh sự hình thành chân không. Để cho an toàn (giảm sự sôi) không mở nồi hấp trước khi nhiệt độ nước trong đồ đựng giảm đến 95 °C. Chuyển mẫu vẫn còn nóng từ nồi hấp ra ngoài và làm nguội cẩn thận tới nhiệt độ phòng trong 30 min.

Ghi lại sự cài đặt nồi hấp để thực hiện chu kỳ nhiệt độ và sử dụng nồi hấp đã được cài đặt vận hành này cho thử nghiệm tiếp theo.

Định kỳ đánh giá, hiệu chỉnh nồi hấp. Thực hiện tái đánh giá dựa trên các tiêu chuẩn đảm bảo chất lượng, tái hiệu chỉnh tại thời gian thích hợp và lưu giữ các ghi chép.

Vận hành nồi hấp:

Sử dụng nồi hấp đã được cài đặt trong quá trình hiệu chỉnh và theo chu kỳ nhiệt độ đã được mô tả ở trên. Các bộ đồ đựng có thể tích khác nhau có thể được hấp trong thời gian vận hành tương tự. Lượng đồ đựng thủy tinh được hấp nên tương tự về kích thước và khối lượng với các đồ đựng đã sử dụng trong quá trình hiệu chỉnh. Không cần sử dụng cặp nhiệt kế đã hiệu chỉnh trong khoảng thời gian nồi hấp đang trong thời hạn được sử dụng sau khi đã hiệu chỉnh.

Tại cuối mỗi chu kỳ, chuyển các mẫu còn nóng ra khỏi nồi hấp và làm nguội cẩn thận tới nhiệt độ phòng trong 30 min.

Ghi chú: Phụ thuộc vào mỗi loại nồi hấp, kích thước nồi hấp và sự truyền nhiệt mà chu kỳ nhiệt độ trong mỗi đồ đựng có thể thay đổi cùng với khả năng tải của nồi hấp. Vì vậy có thể cần điều chỉnh lượng đồ đựng sẽ hấp đối với mỗi nồi hấp.

Tiến hành chuẩn độ

Tiến hành chuẩn độ trong vòng 1 h tính từ khi chuyển đồ đựng ra khỏi nồi hấp. Gộp các dịch lỏng trong mỗi đồ đựng và trộn đều. Lấy chính xác thể tích dung dịch thu được theo bảng 17.1.2 (dung dịch thử) vào bình nón để chuẩn độ.

Lấy một thể tích *nước (TT_1)* bằng thể tích dung dịch thử vào bình nón tương tự khác làm mẫu trắng.

Thêm vào mỗi bình 0,05 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* cho mỗi 25 ml dung dịch.

Chuẩn độ mẫu trắng bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*. Chuẩn độ dung dịch thử bằng cùng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* đến khi màu của dung dịch thu được giống màu của dung dịch mẫu trắng đã chuẩn độ. Tính hiệu số của thể tích dung dịch acid đã dùng chuẩn độ dung dịch thử và mẫu trắng và biểu thị theo ml của *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* trên 100 ml dung dịch thử. Các giá trị thu được nhỏ hơn 1,0 ml sẽ được để dưới dạng chữ số thập phân có 2 chữ số sau dấu phẩy, các giá trị bằng và lớn hơn 1,0 ml để dưới dạng chữ số thập phân có 1 chữ số sau dấu phẩy.

Giới hạn

Các giá trị hoặc giá trị trung bình thu được từ kết quả của không ít hơn 2 lần chuẩn độ không được lớn hơn giá trị trong Bảng 17.1.3.

https://trungtamthuoc.com/

Bảng 17.1.3 - Giới hạn cho phép trong phép thử độ bền với nước của đồ đựng thủy tinh

Thể tích nước đóng vào đồ đựng (ml)	Thể tích tối đa *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* tiêu thụ cho 100 ml dung dịch thử (ml)	
	Đồ đựng bằng thủy tinh loại I và II	Đồ đựng bằng thủy tinh loại III
Tới 0,5	3,0	30,0
Trên 0,5 đến 1	2,0	20,0
Trên 1 đến 2	1,8	17,6
Trên 2 đến 3	1,6	16,1
Trên 3 đến 5	1,3	13,2
Trên 5 đến 10	1,0	10,2
Trên 10 đến 20	0,80	8,1
Trên 20 đến 50	0,60	6,1
Trên 50 đến 100	0,50	4,8
Trên 100 đến 200	0,40	3,8
Trên 200 đến 500	0,30	2,9
Trên 500	0,20	2,2

Phép thử B: Độ bền với nước của các hạt thủy tinh (phép thử đối với hạt thủy tinh)

Kiểm tra sự tôi luyện hạt thủy tinh đối với các yêu cầu thương mại.

Phép thử này được thực hiện trên thỏi (phôi) đã dùng để sản xuất các ống thủy tinh hoặc trên đồ đựng bằng thủy tinh.

Dụng cụ

– Cối, chày (Hình 17.1.2), dụng cụ đập và nam châm.

– Máy nghiền bi có thể được dùng thay cho cối chày và dụng cụ đập. Máy nghiền bi có có thể bằng đá, zirconi hoặc thép không gỉ, có thể tích 250 ml, hai bi nghiền có đường kính 40 mm hoặc 3 bi nghiền có đường kính 30 mm là thích hợp.

– Bộ 3 rây có lỗ rây hình vuông và khung đều bằng thép không ri, bao gồm các rây có cỡ rây như sau:

(a) Rây số 710

(b) Rây số 425

(c) Rây số 300

– Máy lắc rây hoặc máy rây có thể được sử dụng.

– Một nam châm ổn định;

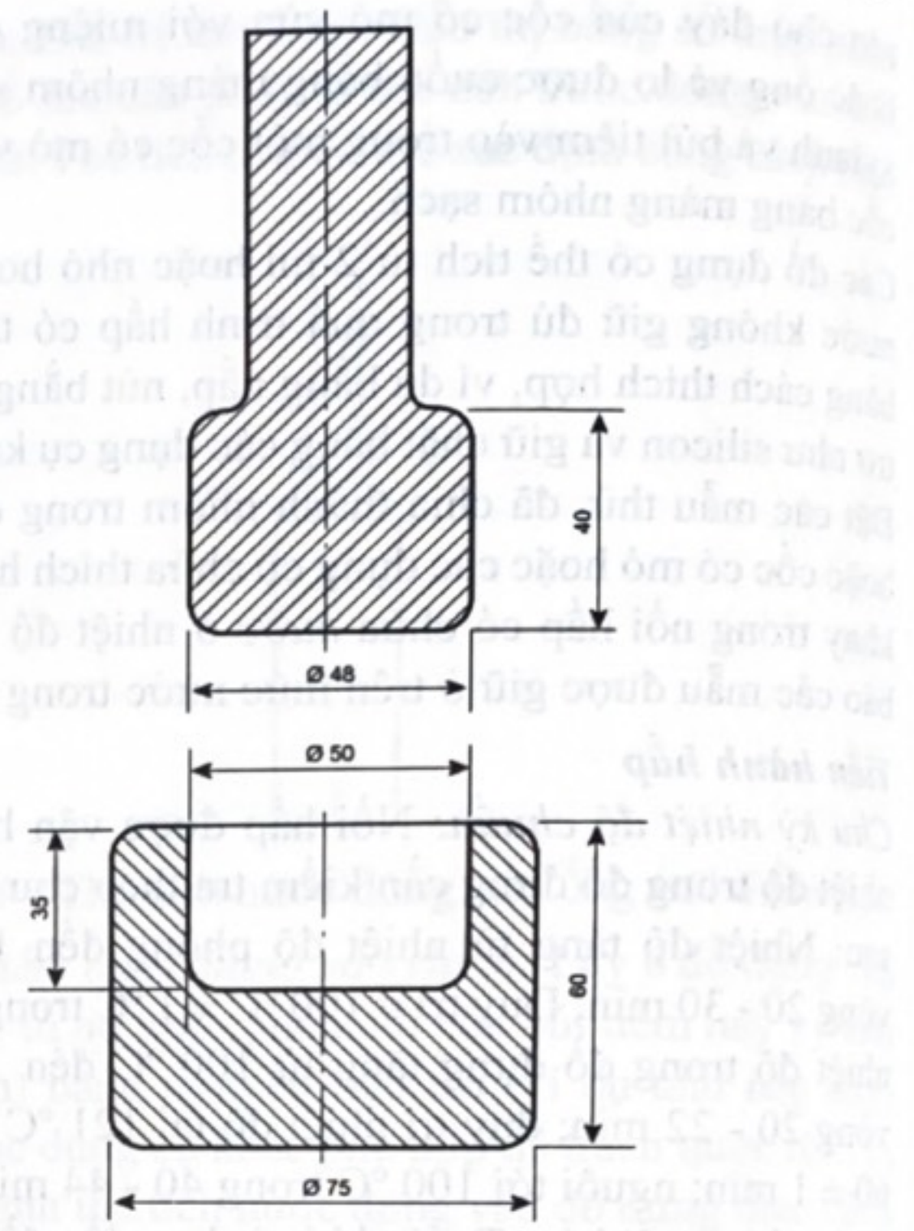
– Màng bọc bằng kim loại (nhôm, thép không gỉ);

– Tủ sấy có khả năng duy trì nhiệt độ ở 140 °C ± 5 °C;

– Cân tải trọng tới 500 g có độ chính xác tới 0,005 g;

– Bình hút ẩm;

– Bể siêu âm.



Hình 17.1.2 - Cối chày dùng trong phương pháp tạo hạt thủy tinh (kích thước tính bằng mm)

Tiến hành

Rửa sạch các đồ đựng bằng *nước* và sấy khô. Bọc ít nhất 3 đồ đựng thủy tinh trong giấy bọc sạch và nghiền, chia làm 2 mẫu, mỗi mẫu khoảng 100 g gồm các mảnh vỡ không lớn hơn 30 mm theo chiều dài hoặc chiều rộng.

Nếu sử dụng cối, chày, dụng cụ đập thì đặt vào trong cối 30 - 40 g các mảnh đồ đựng có kích thước từ 10 - 30 mm lấy từ 1 trong 2 mẫu ở trên, dùng chày hoặc dụng cụ đập để đập mạnh một lần. Chuyển toàn bộ phần đã đập trong cối vào rây (a), rây lấy các mảnh vỡ to nhất. Nhắc lại việc đập như trên cho đến khi các mảnh vỡ qua hết rây (a) là rây thô nhất trong bộ rây này. Lắc bộ rây bằng tay trong thời gian ngắn và bỏ các hạt (mảnh) còn lại trên rây (a) và (b). Tiếp tục đập phần thủy tinh vừa được loại ra và rây sao cho đến khi còn khoảng 10 g thủy tinh trên rây (a). Loại bỏ phần này và phần qua rây (c). Lắp lại bộ rây và lắc trong 5 min. Chuyển các mảnh thủy tinh đã qua rây (b) và còn lại trên rây (c) vào một chén cân và cân.

Nếu sử dụng máy nghiền bi thì đổ vào phễu đựng của máy 50 g các mảnh thủy tinh có kích thước 10 - 30 mm từ một trong hai mẫu đồ đựng trên, cho bi vào và nghiền trong khoảng 2 min đối với các loại đồ đựng bằng thủy tinh có thành mỏng (thành dày tới 1,5 mm) và trong khoảng 5 min đối với các loại đồ đựng bằng thủy tinh dày (thành dày hơn 1,5 mm). Chuyển các hạt thủy tinh vào rây (a), rây khoảng 30 s và thu lấy các hạt trên rây (c). Chuyển các hạt trên rây (a) và (b) vào máy nghiền và nghiền lại như chỉ dẫn ở trên. Gộp các hạt thu được trên rây (c).

https://trungtamthuoc.com/

Nhắc lại cách nghiền và rây như trên với mẫu đồ đựng thủy tinh còn lại và thu 2 mẫu hạt thủy tinh, mỗi mẫu phải nhiều hơn 10 g. Trải đều các hạt thủy tinh trên một mảnh giấy phản quang và loại bỏ các tiểu phân sắt bằng cách dùng một nam châm đưa qua bề mặt các hạt thủy tinh đã được trải đều. Chuyển mỗi mẫu vào một cốc có mỏ để rửa sạch. Thêm vào mỗi cốc 30 ml *aceton (TT)* và làm sạch bề mặt các hạt thủy tinh bằng dụng cụ thích hợp, có thể dùng một đũa thủy tinh được phủ nhựa hoặc cao su. Sau khi làm sạch bề mặt hạt thủy tinh, để lắng và gạn bỏ hầu hết aceton, thêm 30 ml *aceton (TT)* khác, khuấy đều, để lắng và lại gạn bỏ aceton, thêm 30 ml *aceton (TT)* khác.

Cho nước vào bể siêu âm ở nhiệt độ phòng, đặt cốc có mỏ chứa hạt thủy tinh và aceton ở trên vào bể siêu âm sao cho mực nước ngoài cốc ngang với mức aceton trong cốc, siêu âm trong 1 min. Khuấy cốc và để lắng, gạn bỏ hầu hết aceton, thêm 30 ml *aceton (TT)* khác và lặp lại quá trình rửa bằng siêu âm. Nếu còn vẩn đục thì lặp lại qui trình rửa bằng siêu âm với *aceton (TT)* đến khi dịch rửa trong. Khuấy và gạn hết aceton, làm khô các hạt thủy tinh bằng cách đặt cốc chứa các hạt thủy tinh lên một đĩa ấm để loại hết phần aceton còn sót lại, sau đó sấy ở 140 °C trong 20 min trong tủ sấy. Chuyển các hạt thủy tinh đã khô vào các bình cân riêng biệt, đậy nắp bình và để nguội trong bình hút ẩm. Lấy vào 2 bình nón riêng biệt, mỗi bình 10,00 g các hạt thủy tinh sạch và khô, thêm 50 ml *nước (TT_1)* vào mỗi bình bằng một pipet (mẫu thử). Lấy 50 ml *nước (TT_1)* vào bình nón thứ 3 làm mẫu trắng. Phân tán các hạt đều trên đáy bình bằng cách lắc nhẹ bình. Đậy các bình bằng các đĩa thủy tinh trung tính hoặc bằng màng nhôm đã được rửa sạch bằng *nước* hoặc bằng các cốc có mỏ úp ngược sao cho mặt trong của cốc vừa với miệng bình nón. Đặt tất cả các bình nón vào giỏ hấp của nồi hấp chứa *nước* ở nhiệt độ phòng và đảm bảo chúng ở trên mức nước trong nồi hấp. Vận hành nồi hấp tương tự như hướng dẫn ở thử nghiệm A nhưng duy trì nhiệt độ ở 121 °C ± 1 °C trong 30 ± 1 min. Không mở nồi hấp cho đến khi đã nguội đến 95 °C. Lấy các bình nón trong nồi hấp ra và làm nguội dưới dòng nước ngay khi có thể, tránh sốc nhiệt. Thêm vào mỗi bình 0,05 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)*. Chuẩn độ mẫu trắng ngay bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,02 N (CĐ)*, tiếp tục chuẩn độ các mẫu thử bằng cùng dung dịch acid đến khi có màu giống như màu của dung dịch mẫu trắng đã chuẩn độ. Tìm hiệu số giữa thể tích dung dịch acid hydrocloric 0,02 N chuẩn độ mẫu thử và thể tích acid chuẩn độ mẫu trắng.

Ghi chú: Để thu được điểm tương đương rõ ràng, dung dịch trong sẽ được gạn vào một bình 250 ml riêng biệt. Rửa các hạt thủy tinh 3 lần, mỗi lần với 15 ml *nước (TT_1)* bằng cách khuấy và gộp nước rửa vào bình trên. Thêm 0,05 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)*. Chuẩn độ và tính toán như mô tả sau đây. Trong trường hợp này, thêm 45 ml *nước (TT_1)* và 0,05 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* vào mẫu trắng. Tính giá trị trung bình của các hiệu số thể tích acid ở trên, và tính số millilít dung dịch acid hydrocloric 0,02 M tiêu thụ cho 1 gam mẫu thử và giá trị này tương đương với lượng kiềm được chiết ra tính theo microgam natri oxyd trên 1 gam hạt thủy tinh.

1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,02 N (CĐ)* tương đương với 620 microgam natri oxyd.

Lặp lại lại phép thử nếu chênh lệch giữa kết quả cao nhất và thấp nhất của các lần chuẩn độ lớn hơn 20 %.

Giới hạn

Đồ đựng thủy tinh loại I: Không được quá 0,1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,02 N (CĐ)* trên 1 gam hạt thủy tinh.

Đồ đựng thủy tinh loại II và loại III: Không được quá 0,85 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,02 N (CĐ)* trên 1 gam hạt thủy tinh.

Phép thử C: Xác định xem đồ đựng có sự xử lý bề mặt không (phép thử độ ăn mòn của acid)

Khi không xác định được đồ đựng có xử lý bề mặt hay không và/hoặc để phân biệt đồ đựng thủy tinh loại I và loại II, phép thử C được sử dụng cùng với phép thử A. Hoặc có thể sử dụng phép thử A và B. Phép thử C được tiến hành trên mẫu đồ đựng chưa qua sử dụng hoặc trên các mẫu đã sử dụng trong phép thử A.

Đối với lọ hoặc chai: Thể tích của dung dịch thử cần lấy theo chỉ dẫn tại Bảng 17.1.2.

Rửa các đồ đựng cần thử 2 lần bằng *nước*, đong hỗn hợp *acid hydrofluoric - acid hydrocloric* (1 : 9) đến mức dung tích lớn nhất có thể đựng được, để yên 10 min. Đổ hết hỗn hợp acid ra và rửa đồ đựng bằng *nước* 5 lần. Ngay trước khi thử rửa lại bằng *nước*. Dùng các đồ đựng này để hấp tương tự như mô tả trong phép thử A và xác định độ bền bề mặt với nước. Nếu kết quả thu được cao hơn so với phép thử A (khoảng 5 - 10 lần) thì mẫu đồ đựng đã có xử lý bề mặt.

Đối với ống, bút tiêm (cartridges) và xylanh

Ghi chú: Ống, bút tiêm (cartridges) và xylanh làm bằng thủy tinh thường không xử lý bề mặt trong vì độ bền hóa học cao do phụ thuộc vào thành phần hóa học của nguyên liệu làm thủy tinh.

Áp dụng phương pháp thử như với lọ hoặc chai. Nếu ống tiêm không xử lý bề mặt thì một giá trị mới thu được sẽ hơi thấp hơn so với giá trị thu được từ thử nghiệm trước (thử nghiệm với phép thử A).

Phân biệt đồ đựng thủy tinh loại I và II

So sánh kết quả thu được ở thử nghiệm C và A với giá trị trong Bảng 17.1.4 sau đây:

https://trungtamthuoc.com/

Bảng 17.1.4 - Phân biệt đồ đựng thủy tinh loại I và II

Thủy tinh loại I	Thủy tinh loại II
Các kết quả có giá trị gần bằng với các giá trị trong thử nghiệm độ bền bề mặt với nước đối với đồ đựng thủy tinh loại I	Các kết quả có giá trị khác biệt lớn so với các giá trị trong thử nghiệm độ bền bề mặt với nước và tương tự nhưng không lớn hơn các giá trị thu được đối với đồ đựng thủy tinh loại III

ARSEN

Áp dụng cho đồ đựng bằng thủy tinh dùng cho dung dịch tiêm nước.

Không được quá 0,1 phần triệu.

Tiến hành thử trên những ống đã được rửa 5 lần với nước vừa mới cất.

Chuẩn bị dung dịch thử như trong thử độ bền với nước từ một số ống thích hợp để tạo ra 50 ml dung dịch thử. Lấy 10,0 ml dung dịch thử cho vào bình nút mài, thêm 10,0 ml *acid nitric (TT)* và làm bay hơi cho tới khô trên cách thủy. Làm khô cắn trong tủ sấy ở 130 °C trong 30 min. Để nguội, thêm vào cắn 10,0 ml *dung dịch hydrazin molybdat,* lắc để hòa tan và đun 20 min trên cách thủy dưới ống sinh hàn ngược. Để nguội tới nhiệt độ phòng. Xác định độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng cực đại khoảng 840 nm (Phụ lục 4.1) và dùng mẫu trắng là 10,0 ml *dung dịch hydrazin molybdat.*

Độ hấp thụ của dung dịch thử không được vượt quá độ hấp thụ của dung dịch chuẩn được chuẩn bị trong cùng điều kiện bằng cách dùng 0,1 ml *dung dịch arsen mẫu 10 phần triệu As (TT)* thay cho dung dịch thử.

Dung dịch hydrazin molybdat: Hòa tan 0,1 g *amoni molybdat (TT)* vào 10 ml *nước* có chứa 1,5 ml *acid sulfuric (TT)*. Pha loãng thành 90 ml với *nước*, thêm 1 ml *dung dịch hydrazin sulfat 0,15 % (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 100 ml.

ĐỘ TRUYỀN QUANG ĐỐI VỚI THỦY TINH MÀU

Thiết bị

Máy quang phổ tử ngoại và khả kiến được lắp detector diod quang (photodiod detector) hoặc đèn nhân quang (photomultiplier tube) được kết nối với bộ phận tích phân.

Chuẩn bị mẫu thử

Đập vỡ đồ đựng hoặc cắt bằng một cưa tròn có gắn với bộ phận mài mòn ướt, có thể là silicon carbid (carborundum) hoặc đĩa cưa phủ kim cương. Chọn phần đồ đựng đại diện có thành dày và cắt chúng cho phù hợp để gắn vào máy quang phổ. Nếu mẫu thử quá nhỏ để phủ hết phần giữ mẫu thì che phần còn thiếu bằng giấy hoặc băng mờ, với điều kiện là chiều dài của mẫu thử lớn hơn chiều dài của khe. Trước khi đặt vào giá đỡ, rửa, làm khô và lau mẫu bằng khăn lau kính. Gắn mẫu thử bằng sáp, hoặc bằng chất liệu thuận tiện khác, chú ý tránh để lại dấu vân tay hoặc dấu vết khác.

Tiến hành

Đặt mẫu thử vào máy quang phổ theo chiều thẳng với trục xoay tròn của máy song song với khe và theo cách đó chùm sáng vuông góc với bề mặt của mặt cắt và độ lệch do phản xạ là tối thiểu. Đo độ truyền quang của mẫu thử so với không khí trong vùng quang phổ 290 nm đến 450 nm liên tục hoặc ở từng khoảng 20 nm.

Giới hạn

Độ truyền quang của đồ đựng bằng thủy tinh màu dùng cho chế phẩm không phải thuốc tiêm không được vượt quá 10 % tại bất kỳ bước sóng nào trong khoảng 290 nm đến 450 nm, không phân biệt loại và dung tích đồ đựng. Độ truyền quang của đồ đựng bằng thủy tinh màu dùng cho chế phẩm tiêm truyền không được vượt quá giới hạn trong bảng 17.1.5 sau đây:

Bảng 17.1.5 - Giới hạn độ truyền quang của đồ đựng bằng thủy tinh màu dùng cho chế phẩm thuốc tiêm truyền

Thể tích danh định (ml)	**Độ truyền quang lớn nhất tại bất kỳ bước sóng nào trong khoảng 290 nm đến 450 nm** (%)	
	Đồ đựng đã hàn kín	**Đồ đựng có nút, nắp**
Tới 1	50	25
Trên 1 tới 2	45	20
Trên 2 tới 5	40	15
Trên 5 tới 10	35	13
Trên 10 tới 20	30	12
Trên 20	25	10

17.2 ĐỒ ĐỰNG BẰNG KIM LOẠI CHO THUỐC MỠ TRA MẮT

Kiểm tra tiểu phân kim loại: Tuýp đựng thuốc mỡ tra mắt bằng kim loại uốn gập được phải đáp ứng phép thử sau đây về tiểu phân kim loại.

Lấy ngẫu nhiên 50 tuýp trong một lô tuýp cần kiểm tra. Rửa sạch từng tuýp bằng máy rung hay máy thổi. Đun chảy một lượng tá dược mỡ mềm thích hợp dùng cho thuốc mỡ tra mắt và đóng đầy vào từng tuýp. Gấp kín đáy tuýp bằng 2 nếp gấp và để qua đêm ở nhiệt độ 15 °C đến 20 °C. Dùng một phễu lọc vi khuẩn bằng thép không gỉ, đáy phễu phẳng có đục lỗ, đường kính trong của phễu đặt vừa giấy lọc kích thước 4,25 cm. Đặt giấy lọc có lỗ xốp thích hợp lên phễu, làm nóng phễu đến nhiệt độ cao hơn nhiệt độ nóng chảy của mỡ mềm. Mở nắp các tuýp mỡ mềm đã được làm mát, dốc ngược tuýp, bóp đều từ phía đầu kín của tuýp cho mỡ mềm đi qua miệng tuýp đã mở sao cho lấy được nhiều nhất lượng mỡ mềm trong tuýp, thời gian

https://trungtamthuoc.com/

đẩy tá dược ra khỏi tuýp không dưới 20 s. Tập hợp toàn bộ lượng mỡ mềm lấy được từ 50 tuýp trên phễu lọc đã được làm nóng. Hút chân không cho tá dược lỏng chảy hết qua giấy lọc. Rửa thành phễu và giấy lọc ba lần, mỗi lần với 30 ml *cloroform (TT)*. Để giấy lọc khô, kẹp giấy lọc giữa 2 phiến kính để quan sát.

Dùng một kính phóng đại có thước đo chia vạch vuông cạnh 1 mm, mỗi cạnh được chia vạch đến 0,2 mm. Quan sát giấy lọc dưới ánh sáng chiếu xiên góc. Đếm số tiểu phân quan sát được trên giấy lọc và ghi lại số lượng từng loại theo kích cỡ như sau: số tiểu phân kim loại dài từ 1 mm trở lên, số tiểu phân kim loại dài từ 0,5 mm đến dưới 1 mm và số tiểu phân kim loại dài từ 0,2 mm đến dưới 0,5 mm.

Kiểm tra lại 2 lần nữa khi đặt giấy lọc ở 2 vị trí khác sao cho ánh sáng chiếu tới từ các hướng khác nhau. Tính giá trị trung bình của những tiểu phân kim loại đếm được ứng với 3 khoảng giới hạn kích thước nêu trên từ 3 lần quan sát.

Mỗi tiểu phân kim loại phát hiện được trên giấy lọc ứng với một số điểm cụ thể như sau:

Tiểu phân từ 1 mm trở lên	50 điểm
Tiểu phân từ 0,5 mm đến dưới 1 mm	10 điểm
Tiểu phân từ 0,2 mm đến dưới 0,5 mm	2 điểm
Tiểu phân dưới 0,2 mm	0 điểm

Cộng toàn bộ số điểm để đánh giá. Lô tuýp đạt yêu cầu nếu tổng số điểm dưới 100 điểm. Lô tuýp không đạt yêu cầu nếu tổng số điểm trên 150 điểm. Trường hợp tổng số điểm là từ 100 điểm đến 150 điểm, thì thử lại với 50 tuýp khác và lô thử đạt yêu cầu nếu tổng số điểm trong 2 lần thử ít hơn 150 điểm.

17.3 ĐỒ ĐỰNG VÀ NÚT BẰNG CHẤT DẺO

Chất dẻo hay nhựa dẻo là các hợp chất cao phân tử thiên nhiên hoặc tổng hợp. Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm dược là những vật dụng được chế tạo theo khuôn mẫu phù hợp để đựng thuốc và mặt trong của chúng tiếp xúc trực tiếp với thuốc. Nếu đồ đựng là chai, lọ, ống hoặc loại tương tự thì thường phải có nút đi kèm. Nút để đậy kín đồ đựng là một phần của đồ đựng, các biện pháp thích hợp như xi sáp, hàn... có thể được áp dụng để khi đóng nút thì hệ bao gói đồ đựng - nút phải có độ kín đạt yêu cầu.

Ngoài ra, đồ đựng chế tạo bằng chất dẻo còn có những loại khác không cần có nút để làm kín, như túi, ống hàn kín bằng nhiệt...

Đồ đựng và nút làm bằng chất dẻo có thể dùng để đựng nhiều dạng thuốc theo đường dùng khác nhau như thuốc tiêm (chai, túi, ống), thuốc nhỏ mắt, thuốc tra mắt (lọ, ống), thuốc uống và thuốc dùng ngoài (chai, lọ) hoặc vài loại đặc biệt khác.

Đồ đựng và nút làm bằng chất dẻo có nhiều ưu điểm như nhẹ, bền, rẻ tiền... nhưng cũng có những nhược điểm như có thể thấm hơi nước, thấm khí từ môi trường, chống tia cực tím không cao, có thể phóng thích chất phụ gia gây độc cho người sử dụng, làm ô nhiễm môi trường.

Nguyên liệu chất dẻo dùng chế tạo đồ đựng thuốc bao gồm một hay nhiều polymer và có thể thêm một số chất phụ gia. Các chất dẻo để chế tạo đồ đựng thuốc thường dùng như polyethylen terephthalat (PET), polyethylen (PE), polypropylen (PP), polyvinyl clorid (PVC), olefin vòng, polyamid, polycarbonat, poly (ethylen-vinyl acetat). Nếu nhà sản xuất dược phẩm muốn dùng một loại chất dẻo làm từ các polymer khác ngoài những loại kể trên, phải xem xét và được sự đồng ý của cơ quan có thẩm quyền.

Những chất thêm vào (còn gọi là phụ gia) có thể là chất chống oxy hóa, chất ổn định, chất làm dẻo, làm bóng, chất màu. Những chất chống tĩnh điện và những chất cho vào để tháo khuôn chỉ được phép dùng cho đồ đựng các loại thuốc uống, thuốc dùng ngoài. Những chất phụ gia được sử dụng cho mỗi loại chất dẻo thường được chỉ rõ trong tiêu chuẩn dược điển. Những chất phụ gia khác có thể sử dụng, nhưng phải được xem xét và chấp nhận bởi cơ quan quản lý cho từng trường hợp.

Đồ đựng bằng chất dẻo phải được sản xuất từ các nguyên liệu mà trong thành phần không được có những chất có thể bị chiết ra bởi thuốc đựng trong đó với một lượng có thể làm ảnh hưởng tới hiệu quả hoặc độ ổn định của sản phẩm hoặc gây độc hại. Tái sử dụng những nguyên liệu thừa (mảnh vụn, đầu thừa) từ những nhà máy sản xuất đồ đựng với những tỷ lệ và loại đã xác định rõ có thể được phép sau khi thẩm định thích hợp. Tuy nhiên, không được phép sử dụng những nguyên liệu đã từng đưa vào sản xuất trước đó và cấm tuyệt đối việc sử dụng lại các chai lọ trước đó đã dùng đựng thuốc.

Sự lựa chọn một đồ đựng bằng chất dẻo thích hợp cần dựa trên những kiến thức về thành phần của chất dẻo (như nguyên liệu ban đầu, chất màu, phụ gia) để có thể đánh giá chất gây hại tiềm tàng. Trong những trường hợp đặc biệt, cần có thêm thông tin chi tiết để đánh giá ảnh hưởng khi sử dụng lâu dài và với nhóm người bệnh dễ bị tổn thương.

Đồ đựng bằng chất dẻo được lựa chọn cho bất kỳ một chế phẩm thuốc cụ thể nào cũng phải đảm bảo rằng những thành phần của thuốc tiếp xúc với đồ đựng không được hấp phụ lên bề mặt của đồ đựng và cũng không được thấm vào trong đồ đựng một lượng đáng kể tới mức làm ảnh hưởng tới chất lượng của thuốc. Đồng thời, nguyên liệu chất dẻo cũng không được phóng thích các chất với lượng có thể gây ảnh hưởng tới độ ổn định của thuốc hoặc có nguy cơ độc hại.

https://trungtamthuoc.com/

YÊU CẦU CHẤT LƯỢNG CHUNG

Để lựa chọn nguyên liệu thỏa mãn các tiêu chuẩn nêu trên, cần sản xuất một số mẫu đồ đựng giống nhau theo qui trình đã xác định và trải qua thử nghiệm thực tế trong điều kiện mô phỏng mà đồ đựng có thể phải áp dụng, ví dụ như tiệt khuẩn (đồ đựng mẫu). Để kiểm tra sự tương hợp của đồ đựng và chất đựng ở trong, đảm bảo không có sự thay đổi có hại đến chất lượng chế phẩm thì phải thực hiện nhiều phép thử khác nhau như: Kiểm tra để đảm bảo không có sự thay đổi về tính chất lý, hóa học; xác định chất bị mất và chất được sinh ra do sự thấm hút, phát hiện sự thay đổi pH; đánh giá về những thay đổi gây ra bởi ánh sáng; những thử nghiệm hóa học và những thử nghiệm sinh học cần thiết.

Những đồ đựng sản xuất hàng loạt phải phù hợp với đồ đựng được sản xuất làm mẫu về mọi phương diện. Chúng phải đảm bảo không có thay đổi về thành phần, về phương pháp sản xuất và quan trọng nhất là không dùng nguyên liệu phế loại. Cần chú ý rằng những thay đổi về thành phần của chất dẻo hoặc tái chế hoặc kiểm soát qui trình không đầy đủ có thể gây ra những ảnh hưởng làm cho các phép thử mất hiệu lực. Những mẫu lấy từ nơi sản xuất phải được kiểm tra để đảm bảo phù hợp với đồ đựng mẫu đã được lựa chọn và phải xây dựng các phép thử để có khả năng phát hiện sự sai khác nếu có so với đặc tính của đồ đựng mẫu.

Các phần sau của phụ lục này sẽ mô tả những thử nghiệm hóa học, sinh học để áp dụng kiểm tra đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm dược. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng những thử nghiệm này chưa đủ để xác định chắc chắn về độ an toàn hoặc sự thích hợp của đồ đựng bằng chất dẻo mà cần phải xem xét kết quả thử nghiệm kết hợp với thông tin nêu trên. Tiêu chuẩn của đồ đựng phải phù hợp và nhà sản xuất phải thường xuyên rà soát lại nếu thành phần của chất dẻo hoặc chất lượng của thành phần hoặc qui trình sản xuất và chế tạo bị thay đổi.

Đồ đựng và nút bằng chất dẻo phải có chất lượng riêng biệt để đựng thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt, thuốc tra mắt, thuốc uống và thuốc dùng ngoài hay các dạng thuốc khác.

Đồ đựng dùng cho các chế phẩm tiêm, thuốc nhỏ mắt yêu cầu phải đáp ứng các các phép thử phản ứng sinh học (Phụ lục 17.3.4). Để bảo vệ môi trường, ưu tiên áp dụng thử nghiệm *in vitro* (thử trên tế bào) khi có đủ điều kiện thí nghiệm. Tuy nhiên, nếu kết quả thử *in vitro* không đáp ứng thì sẽ áp dụng thử nghiệm *in vivo* (thử trên động vật) để đưa ra quyết định cuối cùng. Đồ đựng không đạt phép thử phản ứng sinh học (trường hợp có yêu cầu) thì không được dùng để đựng các chế phẩm thuốc.

Các đồ đựng dùng cho chế phẩm không yêu cầu vô khuẩn thì không yêu cầu thực hiện các phép thử phản ứng sinh học.

Đảm bảo tính tương hợp của thuốc với đồ đựng và tính ổn định của thuốc đựng trong đó là trách nhiệm của nhà sản xuất đồ đựng và người sử dụng (các nhà sản xuất dược phẩm). Muốn vậy, những đơn vị này cần phải có một hệ thống đảm bảo chất lượng có năng lực với nhà cung cấp, đại lý có trách nhiệm để đảm bảo đáp ứng các yêu cầu cho đồ đựng như đã nêu trong phụ lục này.

Để phê duyệt một nhà cung cấp và các nguyên liệu sản xuất đồ đựng của họ, cần thực hiện toàn bộ các phép thử nêu trong mỗi chuyên mục cụ thể đối với từng loại đồ đựng của phụ lục này và *Phụ lục 17.9 - Nguyên liệu làm đồ đựng*. Sau đó, với từng lô, người sử dụng đồ đựng (các nhà sản xuất dược phẩm) chỉ cần thực hiện những phép thử sau:

– Phương pháp phổ hồng ngoại (xem Phụ lục 17.9 đối với từng loại nguyên liệu dùng sản xuất đồ đựng tương ứng);
– Kiểm tra bằng cảm quan;
– Độ rò rỉ (hay độ kín);
– Tất cả các phép thử liên quan tới độ trong và màu sắc, độ hấp thụ, độ acid và kiềm.

Các phép thử sau đây cung cấp phương pháp thử và các chỉ tiêu để đánh giá hệ bao gói đồ đựng – nút dùng cho các dạng thuốc uống thể rắn và lỏng. Các phép thử này cũng có thể được dùng để kiểm tra hệ bao gói dùng cho các dạng thuốc phân liều khác khi có thuyết minh thích hợp.

ĐỘ THẤM HƠI NƯỚC

Phép thử kiểm tra độ thấm hơi nước được dựa trên phương pháp ASTM D7709[1] nhằm xác định tốc độ thấm hơi nước một cách tin cậy, rõ ràng để phân biệt khả năng chống thấm ẩm của các loại đồ đựng, giúp các nhà sản xuất, nhà đóng gói xây dựng các qui định về đồ đựng. Phương pháp thử này sẽ thiết lập một giá trị đại diện cho độ thấm hơi nước của đồ đựng và nút cần đánh giá. Một số loại đồ đựng khác có thể áp dụng phương pháp này để xác định độ thấm hơi nước. Tuy nhiên, cần mô tả rõ nếu có bất kỳ thay đổi nào. Nếu sử dụng các phương pháp khác để đánh giá, cần mô tả chi tiết để chứng minh việc áp dụng là phù hợp.

Phương pháp dùng chất hút ẩm

Tùy theo loại đồ đựng mà áp dụng phương pháp kiểm tra độ thấm hơi nước khác nhau như sau:

Phương pháp 1: Kiểm tra các đồ đựng đa liều (multiple unit, multi-dose container).

Phương pháp 2: Kiểm tra các đồ đựng đơn liều (single unit) và đồ đựng theo liều (unit-dose) cần khả năng chống thấm ẩm cao và siêu chống thấm ẩm.

Phương pháp 3: Kiểm tra các đồ đựng đơn liều (single unit) và đồ đựng theo liều (unit-dose) cần khả năng chống ẩm thấp.

Yêu cầu phương pháp phải có độ nhạy và độ chính xác phù hợp để cho phép xác định được khả năng chống thấm ẩm của đồ đựng.

Điều kiện của phép thử khi kiểm tra đồ đựng giống như các điều kiện thường dùng trong đánh giá độ ổn định của

https://trungtamthuoc.com/

thuốc đóng trong đồ đựng cấp 1 (nhiệt độ 40 °C và độ ẩm tương đối 75 %).

Trang thiết bị

Cân phân tích: Cân phải có tải trọng đủ để cân mẫu thử và phải có độ nhạy đủ để xác định sự khác biệt nhỏ về khối lượng giữa các lần cân. Độ không đảm bảo đo phải nhỏ hơn 5 % giá trị khối lượng tăng lên sau mỗi lần cân liên tiếp. Độ không đảm bảo đo của cân thường cao gấp ba lần độ phân giải/độ nhạy. Ví dụ một cân có độ phân giải 0,1 mg là chấp nhận được để kiểm tra các đồ đựng có mức tăng khối lượng sau mỗi khoảng thời gian khi thử nghiệm nhiều hơn hoặc bằng 6 mg [(0,1 × 3)/5 %], gấp 60 lần độ nhạy của cân.

Buồng thử nghiệm có khả năng duy trì điều kiện ở 40 ± 2 °C và độ ẩm tương đối 75 ± 5 %. Có thể sử dụng các điều kiện khác miễn sao độ nhạy của cân đủ để đo chênh lệch khối lượng nhỏ giữa các lần cân liên tiếp và phải ghi lại trong báo cáo kết quả thử nghiệm.

Chất hút ẩm

Phương pháp 1: Chất hút ẩm là calci clorid khan ở dạng hạt. Các chất hút ẩm khác có dạng lỗ xốp (nhôm hoạt hóa), silica gel có thể phù hợp. Nếu sử dụng calci clorid khan thì cần làm khô trước ở nhiệt độ 215 ± 5 °C trong 7¼ ± 1/4 h để đảm bảo rằng bất kỳ phân tử nào ở dạng hexahydrat (ngậm 6 phân tử nước) sẽ được chuyển đổi hoàn toàn thành dạng khan. Để nguội trong bình hút ẩm ít nhất 2 h trước khi sử dụng. Lưu ý rằng calci clorid khan có thể chứa calci hexahydrat, chỉ mất nước khi nhiệt độ đạt tới 200 °C.

Phương pháp 2 và 3: Sử dụng các viên hút ẩm cỡ nhỏ, trung bình, lớn chuyên dụng được đóng gói sẵn. Chất đối chiếu dùng cho các hạt hút ẩm ở dạng rây phân tử (nhôm hoạt hóa) ở dạng vừa với kích thước và hình dạng của hốc vi. Các viên hút ẩm này nói chung đạt khối lượng như trên nhãn khi chưa mở bao gói ban đầu, vì vậy không cần sấy khô. Trước khi dùng, nếu khối lượng trung bình của 10 viên vượt quá 3 % khối lượng được đưa ra trên phiếu kiểm nghiệm sản phẩm thì cần sấy khô tại 250 ± 5 °C trong ít nhất 2 h. Bảo quản viên hút ẩm trong đồ đựng hoàn toàn kín và trong điều kiện rất khô sau khi mở bao gói.

Qui trình thử

Phương pháp 1: Lấy ngẫu nhiên 15 đồ đựng và 15 nút của mẫu cần kiểm tra (loại đồ đựng đa liều). Cho chất hút ẩm vào mỗi đồ đựng đến khoảng 2/3 dung tích, đậy nắp kín. Nếu là nút xoáy thì đậy kín bằng cách xoáy nắp với lực chỉ ra ở Bảng 17.3.1. Đối với các loại nút khác, sử dụng đóng nắp theo thiết kế của đồ đựng.

Nếu đồ đựng dự định khi dùng sẽ hàn kín bằng màng chống thấm nước thì cần đảm bảo đồ đựng được đóng kín với màng thiết kế phù hợp với vùng miệng mở của chai/lọ. Dùng loại mực không thể xóa được để ghi nhãn phân biệt từng đồ đựng trong mẫu thử, không nên dùng loại nhãn thông thường. Nếu muốn tăng độ chính xác của phương pháp, có thể đóng kín đồ đựng theo cách nào đó miễn là kín, ví dụ như dùng màng không thấm nước, mà không cần dùng nút của nó. Cân từng đồ đựng ở điều kiện nhiệt độ và độ ẩm của phòng thí nghiệm. Ghi khối lượng này là của thời điểm T_0, nhưng không sử dụng để tính toán độ thấm ẩm. Đặt tất cả các đồ đựng đã cân vào trong buồng thử nghiệm (40 °C/75 % RH) trong vòng 1 h sau khi cân. Sau khoảng thời gian 7 ngày ± 1 h, cân lại tất cả các đồ đựng. Tiếp theo đó, cân các đồ đựng vào các ngày 7, 14, 21, 28 và 35 để có được 5 dữ liệu ở trạng thái ổn định. (Khoảng thời gian từ thời điểm 0 đến ngày thứ 7 là khoảng thời gian cân bằng). Trước mỗi lần cân, lấy đồ đựng và để cân bằng trong khoảng 30 min ở điều kiện nhiệt độ và độ ẩm phòng thí nghiệm. Thời gian đưa ra khỏi buồng thử phải dưới 2 h. Ghi lại khối lượng của các lần cân để tính toán.

Bảng 17.3.1 - Lực xoáy áp dụng cho đồ đựng dùng nắp xoáy

Đường kính nắp[a] (mm)	**Lực xoáy[b] khi xoáy bằng tay** (đơn vị inch-lbs)	**Lực xoáy[b] khi xoáy bằng tay** (đơn vị Newton-mét)
8	5	0,56
10	6	0,68
13	8	0,90
15	5 - 9	0,56 - 1,02
18	7 - 10	0,79 - 1,13
20	8 - 12	0,90 - 1,36
22	9 - 14	1,02 - 1,58
24	10 - 18	1,13 - 2,03
28	12 - 21	1,86 - 2,37
30	13 - 23	1,47 - 2,60
33	15 - 25	1,69 - 2,82
38	17 - 26	1,92 - 2,94
43	17 - 27	1,92 - 3,05
48	19 - 30	2,15 - 3,39
53	21 - 36	2,37 - 4,07
58	23 - 40	2,60 - 4,52
63	25 - 43	2,82 - 4,86
66	26 - 45	2,94 - 5,08
70	28 - 50	3,16 - 5,65
83	32 - 65	3,62 - 7,35
86	40 - 65	4,52 - 7,35
89	40 - 70	4,52 - 7,91
100	45 - 70	5,09 - 7,91
110	45 - 70	5,09 - 7,91
120	55 - 95	6,22 - 10,74
132	60 - 95	6,78 - 10,74

https://trungtamthuoc.com/

Ghi chú:

a. Nắp có đường kính nằm ở khoảng giữa các giá trị liên tiếp trong bảng trên sẽ áp dụng lực xoáy của nắp có đường kính lớn hơn trong khoảng giá trị liên tiếp (ví dụ: nắp có đường kính 9 cm sẽ áp dụng lực xoáy của nắp có đường kính 10 cm được ghi trên bảng).

b. Một dụng cụ đậy nắp xoáy thích hợp sẽ cho biết cả hai giá trị theo các đơn vị đo như trong bảng trên.

Phương pháp 2: Dùng 10 đơn vị đồ đựng cần kiểm tra cho mỗi đơn vị thử nghiệm. Lấy tối thiểu 10 hốc để đựng viên của vỉ cho mỗi đơn vị đồ dựng. Nếu mẫu thử là loại có ít hơn 10 hốc mỗi vỉ, cần dùng hơn 1 vỉ sao cho mỗi đơn vị đồ đựng có ít nhất 10 hốc. Cần lấy đủ số hốc để có thể xác định được khối lượng tăng lên sau mỗi khoảng thời gian. Cho đầy chất hút ẩm đã sấy khô trước vào mỗi hốc và làm kín bằng thiết bị sao cho có khả năng đóng được đúng, đầy và hàn kín vỉ. Tổng khối lượng của chất hút ẩm phải đủ đáp ứng lượng cần thiết để tránh một phần chất hút ẩm bão hòa trước khi hoàn thành phép thử. Cho chất hút ẩm vào các hốc của vỉ trong điều kiện môi trường có độ ẩm thấp nhất (độ ẩm phải tương đối ≤ 50 %, càng thấp càng tốt). Hàn kín vỉ càng sớm càng tốt để sao cho chất hút ẩm đã đóng vào vỉ không tiếp xúc với hơi ẩm của phòng thí nghiệm quá 30 min. Ghi nhãn phân biệt từng đơn vị đồ đựng bằng mực không thể xóa được, không sử dụng nhãn thông thường. Cần lưu ý rằng việc buộc (hoặc gói) các vỉ lại với nhau khi thử có thể sẽ ảnh hưởng đến dòng khí lưu thông và do vậy làm tăng sự biến thiên dữ liệu.

Cân từng đơn vị đồ đựng ở nhiệt độ và độ ẩm phòng thí nghiệm. Ghi khối lượng này là giá trị thời điểm 0. Đặt các đơn vị đồ đựng vào buồng thử (40 °C/75 % RH) trong vòng 1 h sau khi cân. Sau khoảng thời gian 7 ngày ± 1 h, cân lại tất cả các đồ đựng. Tiếp theo đó, cân các đồ đựng vào các ngày 7, 14, 21, 28 và 35 để có được 5 điểm dữ liệu ở trạng thái ổn định (Khoảng thời gian từ thời điểm 0 đến ngày thứ 7 là khoảng thời gian cân bằng). Trước mỗi lần cân, lấy đồ đựng và để cân bằng trong khoảng 30 min ở điều kiện nhiệt độ và độ ẩm phòng thí nghiệm. Thời gian đưa ra khỏi buồng thử phải giới hạn dưới 2 h. Ghi lại khối lượng của các lần cân để tính toán.

Những đồ đựng là dạng vỉ có khả năng siêu ngăn thấm hơi nước có thể không cho kết quả đủ độ chính xác và độ nhạy theo phương pháp này. Do vậy, đối với các vỉ có khả năng siêu chống thấm ẩm, các đơn vị đồ đựng nên dùng nhiều hơn 10 hốc, nhưng không nên quá 30. Ví dụ như loại vỉ giấy bạc hoặc vỉ để đóng gói các viên rất nhỏ làm từ các vật liệu khác. Một cách khác, có thể tăng gấp đôi hoặc gấp ba khoảng thời gian giữa các lần cân để có được mức tăng ít nhất là 6 mg sau mỗi khoảng thời gian cân lại cho mỗi đơn vị thử nghiệm.

Phương pháp 3: Chuẩn bị các đơn vị đồ đựng như hướng dẫn trong Phương pháp 2. Đặt tất cả các đơn vị đồ đựng vào buồng thử (40 °C/75 % RH) trong vòng 1 h sau khi cân. Cân từng đơn vị đồ đựng vào cuối ngày 2 (48 ± 1 h). Tại thời điểm này, sự khác biệt về khối lượng (khối lượng tăng lên) được chia cho số lượng các hốc vỉ và số ngày (2) của mỗi đơn vị đồ đựng và giá trị này được coi là độ thấm hơi nước tính bằng mg/ngày/hốc. Số lượng vỉ được kiểm tra phụ thuộc vào khả năng ngăn ẩm của vật liệu, kích thước của vỉ và độ nhạy của cân dùng trong thử nghiệm. Đối với phương pháp này, bỏ qua yêu cầu khối lượng của 5 lần cân liên tiếp vì chất hút ẩm nhanh chóng trở nên bão hòa khi được đóng gói trong đồ đựng có khả năng chống ẩm thấp và được đặt trong điều kiện ở 40 °C/75 % RH.

Ghi chú: Đối với các loại đồ đựng đơn liều và đồ đựng theo liều có khả năng chống ẩm thấp, khối lượng tăng sau ngày thứ hai cho thấy một biểu đồ cong điển hình về sự bão hòa của chất hút ẩm. Để có được 5 giá trị cân trong vòng 2 ngày là không khả thi và có thể làm tăng sự biến thiên.

Phương pháp 2 và 3 có thể cần phải bó nhiều vỉ với nhau để đạt được mức tăng khối lượng sau mỗi khoảng thời gian đủ lớn để phù hợp với độ nhạy của cân dùng trong thử nghiệm; Các vỉ được buộc gộp lại để thử được gọi là *đơn vị thử nghiệm*. Chênh lệch khối lượng sau mỗi lần cân phải gấp 20 lần độ nhạy của cân và độ nhạy của cân phải gấp ba lần độ chính xác của cân. Nói cách khác, khối lượng tăng tối thiểu sau mỗi khoảng thời gian nên ít nhất là 60 lần độ chính xác của cân.

Tính kết quả

Phương pháp 1 và 2: Phân tích hồi quy cho mỗi đơn vị đồ đựng (xem công thức tính phương trình hồi qui dưới đây). Thông thường, giá trị ban đầu (khối lượng ngày 0) không được dùng để lập đường hồi quy. Độ dốc của đường hồi quy là độ thấm hơi nước của mỗi đơn vị đồ đựng. Với Phương pháp 1, độ dốc là độ thấm hơi nước cho đồ đựng đóng gói nhiều đơn vị thuốc.

Với phương pháp 2, độ thấm hơi nước của mỗi hốc để chứa viên của vỉ được tính bằng cách chia độ dốc của đường hồi quy cho số lượng hốc của mỗi đơn vị thử.

Phương pháp 3: Tính khối lượng tăng theo mg/ngày/hốc từ ngày 0 đến ngày 2 của 10 đơn vị đồ đựng (xem cách tính dưới đây). Độ thấm hơi nước của mỗi hốc được tính bằng cách chia mức khối lượng tăng lên cho 2 (tức 2 ngày) và số hốc trong mỗi đơn vị đồ đựng.

Phương trình hồi quy:

$$W = I + MT$$

Tính độ dốc M (slop) và hệ số chắn I theo công thức:

$$Slop(M) = \sum_{i=1}^{N}\left[\left(Wi - \overline{W}\right)\left(Ti - \overline{T}\right)\right] / \sum_{i=1}^{N}\left(Ti - \overline{T}\right)^2$$

Trong đó:

W = Khối lượng cân (mg)

I = Hệ số chắn của đường hồi quy (điểm mà ở đó đường hồi quy giao cắt với trục hoành)

https://trungtamthuoc.com/

M = Độ dốc của đường hồi quy
T = Thời điểm
N = Số dữ liệu của các thời điểm (mỗi điểm gồm có 1 giá trị cân và 1 giá trị thời gian)
W = Trung bình khối lượng của các lần cân
T = Trung bình thời gian của các thời điểm.

Kết quả

Phương pháp 1: Báo cáo độ thấm hơi nước theo giá trị trung bình, tính bằng mg/ngày/đồ đựng và độ lệch chuẩn của 15 giá trị độ dốc. Mô tả chính xác hệ bao gói đồ đựng - nút đã thử (ví dụ: nguyên liệu, kích thước, hình dạng, màu sắc).

Phương pháp 2: Báo cáo độ thấm hơi nước theo giá trị trung bình, tính bằng mg/ngày/hốc và độ lệch chuẩn của 10 giá trị độ dốc. Mô tả chính xác hệ bao gói đồ đựng - nút đã thử (ví dụ: nguyên liệu, kích thước, hình dạng, màu sắc).

Phương pháp 3: Báo cáo độ thấm hơi nước theo giá trị trung bình từ ngày 0 đến ngày 2, tính bằng mg/ngày/hốc, và độ lệch chuẩn của 10 giá trị độ dốc. Mô tả chính xác hệ bao gói đồ đựng - nút đã thử (ví dụ: nguyên liệu, kích thước, hình dạng, màu sắc).

Phương pháp dùng nước

Phương pháp kiểm tra độ thấm hơi nước (phương pháp 4) cho các đồ đựng đơn liều (single unit) và đồ đựng theo liều (unit-dose) có khả năng chống ẩm thấp, cao và rất cao,

Yêu cầu phương pháp: Đưa ra được giá trị độ thấm hơi nước cho hệ bao gói đồ đựng-nút và phải có độ nhạy và độ chính xác phù hợp để xác định được khả năng chống thấm ẩm của đồ đựng.

Thực hiện phép thử tại nhiệt độ 40 °C và độ ẩm tương đối là 25 %, ngược lại với điều kiện thử được dùng trong phương pháp dùng chất hút ẩm và đánh giá độ ổn định của thuốc đóng trong đồ đựng cấp 1 (nhiệt độ 40 °C và độ ẩm tương đối là 75 %). Điều kiện thử này nhằm đạt được sự khác biệt về áp suất tương đối khi dùng nước thay cho chất hút ẩm.

Độ thấm hơi nước được xác định dựa trên sự giảm khối lượng thay cho sự tăng khối lượng.

Trang thiết bị

Một hộp kiểm soát độ ẩm có khả năng duy trì độ ẩm tương đối 25 ± 5 %.

Cân phân tích: Cân phải có tải trọng đủ để cân mẫu thử. Cân phải có độ nhạy đủ để xác định sự khác biệt về trọng lượng giữa các lần cân. Độ không đảm bảo đo phải nhỏ hơn 5 % giá trị khối lượng tăng lên sau mỗi lần cân liên tiếp. Độ không đảm bảo đo của cân thường cao gấp ba lần độ phân giải/độ nhạy. Ví dụ, một cân có độ phân giải 0,1 mg được chấp nhận để cân các đồ đựng có mức tăng khối lượng sau mỗi khoảng thời gian thử nghiệm nhiều hơn hoặc bằng 6 mg [(0,1 × 3)/5 %], gấp 60 lần độ nhạy của cân.

Buồng thử nghiệm có khả năng duy trì điều kiện ở 40 ± 2 °C và độ ẩm tương đối 25 ± 5 %.

Lượng nước dùng cho thử nghiệm

Đối với vỉ, khoảng 10 - 100 mg nước cho 1 hốc (khoảng 1 - 10 giọt) tùy thuộc vào độ thấm hơi nước dự kiến, là đủ cho tất cả các loại vỉ ở điều kiện 40 ± 2 °C và độ ẩm tương đối 25 ± 5 %. Ví dụ, đối với một hệ bao gói có độ chống thấm hơi nước thấp như vỉ poly(vinyl clorid) (PVC) đã đóng đầy nước: Độ thấm nước dự kiến là 1,5 mg/(ngày x hốc) tại 40 °C và độ ẩm tương đối 75 %. Lượng nước ban đầu cần để tạo được độ ẩm tương đối 100 % tại 40 °C trong vỉ này (thể tích khoảng 0,5 ml) là 0,025 mg, tính theo độ ẩm tuyệt đối. Đối với vỉ chống thấm ẩm thấp, thông thường 7 ngày đầu để cân bằng, trong 28 ngày tiếp theo sẽ có 3 - 5 lần xác định khối lượng. Tổng thời gian thử nghiệm hoặc thời gian thấm ẩm là 35 ngày. Như vậy, lượng nước cần cho thử nghiệm ít nhất là 52,5 mg được tính như sau:

Lượng nước cần cho thử nghiệm là:

1,5 mg/(ngày × hốc) × 35 ngày + 0,025 mg = 52,5 mg/hốc.

Lượng khuyến cáo cho loại bao gói dạng vỉ khoảng 100 mg/hốc. Công thức tính lượng nước cần cho thử nghiệm có thể dùng để xác định lượng nước tối thiểu cho tất cả các loại vỉ và lượng nước này nhân với hệ số 2 hoặc 3 để đạt được lượng dư.

Tiến hành

Dùng 10 đơn vị đồ đựng cần kiểm tra cho mỗi đơn vị thử nghiệm. Lấy tối thiểu 10 hốc cho mỗi đơn vị đồ đựng. Nếu mẫu thử là vỉ có ít hơn 10 hốc thì buộc các vỉ với nhau sao cho mỗi đơn vị đồ đựng có ít nhất 10 hốc. Cần lấy đủ số hốc để có thể xác định được khối lượng mất đi sau mỗi khoảng thời gian.

Cho lượng nước thích hợp vào mỗi hốc. Làm kín cẩn thận để đảm bảo nước không bị trào ra khỏi các hốc và chỗ hàn. Ghi nhãn phân biệt từng đơn vị thử nghiệm bằng mực không thể xóa được, không sử dụng nhãn thông thường. Đối với vỉ bằng chất dẻo có khả năng chống thấm ẩm cao, cần gói hoặc bó các vỉ lại với nhau. Đối với vỉ bằng chất dẻo có khả năng chống thấm ẩm thấp, không cần gói hoặc bó các vỉ lại với nhau trừ khi cần đủ số hốc trong 1 đơn vị đồ đựng. Cần lưu ý, việc gói hoặc bó mẫu thử thành các đơn vị đồ đựng có thể sẽ ảnh hưởng đến dòng khí lưu thông trong khi thử và do vậy làm tăng sự biến thiên dữ liệu.

Đặt các đơn vị đồ đựng vào hộp điều chỉnh độ ẩm có độ ẩm tương đối 25 ± 5 % trong 60 min. Cân từng đơn vị, ghi khối lượng cân chính xác tới 0,1 mg và thời gian cân. Đặt tất cả các đơn vị đồ đựng vào buồng thử (40 °C/25 % RH). Cân các đơn vị đồ đựng sau mỗi khoảng thời gian 7 ngày ± 1 h. Cân các đơn vị đồ đựng vào các ngày 7, 14, 21, 28 và 35 để có được năm điểm dữ liệu ở trạng thái ổn định. Tại mỗi thời điểm cân, để các đơn vị đồ đựng cân bằng trong khoảng 60 min ở trong hộp điều chỉnh độ ẩm. Ghi lại khối lượng và thời

https://trungtamthuoc.com/

gian của các lần cân. Sau khi cân các mẫu được đặt trở lại buồng thử (Chú ý: thứ tự cân các đơn vị đồ đựng là không được thay đổi tại các thời điểm cân xác định khối lượng). Những đồ đựng là dạng vỉ siêu ngăn thấm nước có thể không cho được kết quả đủ độ chính xác và độ nhạy theo phương pháp này. Do vậy, nên dùng nhiều hơn 10 hốc nhưng không nên quá 30 hốc đối với các đơn vị đồ đựng loại này (ví dụ như loại vỉ giấy bạc hoặc vỉ để đóng gói các viên rất nhỏ làm từ các vật liệu khác). Một cách khác, có thể tăng gấp đôi hoặc gấp ba khoảng thời gian giữa các lần cân để có được mức giảm ít nhất là 6 mg sau mỗi khoảng thời gian cân lại cho mỗi đơn vị thử nghiệm.

Tính kết quả

Phương pháp 4: Phân tích hồi quy cho mỗi đơn vị đồ đựng theo công thức tính phương trình hồi quy của phương pháp 1 và 2, trong đó độ dốc trong phương pháp dùng nước là âm vì độ thấm hơi nước là lượng nước mất đi. Độ thấm hơi nước của mỗi hốc để chứa viên của vỉ được tính bằng cách chia giá trị tuyệt đối của độ dốc của đường hồi quy cho số lượng hốc của mỗi đơn vị đồ đựng.

Kết quả

Phương pháp 4: Báo cáo độ thấm hơi nước là giá trị trung bình, tính bằng mg/ngày/hốc, và độ lệch chuẩn của 10 giá trị độ dốc của các đơn vị đồ đựng. Mô tả chính xác hệ bao gói đã thử.

PHÂN LOẠI ĐỒ ĐỰNG BẰNG CHẤT DẺO

Các phương pháp sau giúp dược sĩ, nhà sản xuất và nhà đóng gói lựa chọn các đồ đựng thích hợp cho việc đóng gói lại. Đóng gói lại là việc lấy sản phẩm thuốc đã hoàn thành ra khỏi đồ đựng của nhà sản xuất ban đầu và đóng gói vào một đồ đựng khác mà không có một thao tác nào thêm đối với sản phẩm. Các nhà sản xuất thuốc thành phẩm cũng có thể sử dụng các phương pháp này để kiểm tra các hệ thống bao gói đã được làm kín.

Phương pháp dùng chất hút ẩm (Phân loại đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho thuốc uống thể rắn)

Áp dụng phương pháp kiểm tra độ thấm hơi nước đối với các loại đồ đựng như sau:

Phương pháp 5: Đồ đựng đa liều

Phương pháp 6: Đồ đựng đa liều hàn kín bằng cảm ứng

Phương pháp 7: Đồ đựng đơn liều và đồ đựng theo liều.

Chuẩn bị chất hút ẩm

Phương pháp 5 và 6: Cho một lượng calci clorid khan có cỡ hạt 4 - 8 mesh vào một đồ đựng nông, chú ý loại bỏ dạng bột mịn, sấy khô ở nhiệt độ 215 ± 5 °C trong 7¼ ± 1/4 h và để nguội trong bình hút ẩm ít nhất 2 h trước khi dùng. Chú ý: calci hexahydrat có thể còn trong calci clorid khan sẽ mất đi ở nhiệt độ từ 200 °C.

Phương pháp 7: Sử dụng các hạt hút ẩm cỡ nhỏ, trung bình, lớn chuyên dụng được đóng gói sẵn. Chất đối chiếu dùng cho các hạt hút ẩm ở dạng hạt xốp (nhôm hoạt hóa) phù hợp vừa với kích thước và hình dạng của hốc vỉ. Các viên hút ẩm này đạt khối lượng như trên nhãn khi chưa mở đồ đựng thì không cần sấy khô. Trước khi dùng, nếu khối lượng trung bình của 10 viên vượt quá 3 % khối lượng được đưa ra trên phiếu kiểm nghiệm sản phẩm thì cần sấy khô tại 250 ± 5 °C trong ít nhất 2 h. Bảo quản viên hút ẩm trong đồ đựng hoàn toàn kín và trong điều kiện rất khô sau khi mở bao gói.

Qui trình thử

Phương pháp 5: Chọn 12 đồ đựng cùng loại có kích thước đồng nhất. Làm sạch bề mặt để hàn kín bằng vải không có xơ, đóng và mở mỗi đồ đựng 30 lần theo lực xoáy qui định trong Bảng 17.3.1.

Cho hạt hút ẩm đã chuẩn bị vào 10 đồ đựng và ghi nhãn là "mẫu thử", đóng đầy đến cách nút trong khoảng 13 mm nếu thể tích đồ đựng ≥ 20 ml, hoặc đóng đến 2/3 dung tích danh định nếu dung tích đồ đựng dưới 20 ml. Nếu phần bên trong của đồ đựng có độ sâu lớn hơn 63 mm, có thể đặt thêm một lớp lót trơ (như các hạt thủy tinh) hoặc miếng đệm ở dưới đáy để giảm khối lượng tổng của đồ đựng và chất hút ẩm đến mức nhỏ nhất; lớp chất hút ẩm trong đồ đựng như vậy phải có độ dày không ít hơn 5 cm. Đậy kín đồ đựng ngay sau khi thêm chất hút ẩm và đóng bằng lực xoáy như chỉ ra trong Bảng 17.3.1.

Hai đồ đựng còn lại được dùng làm "mẫu kiểm soát", cho các hạt thủy tinh vào mỗi đồ đựng sao cho đạt được khối lượng gần bằng với khối lượng của mỗi đồ đựng trong mẫu thử và đóng lại, đậy nắp với lực xoáy như chỉ ra trong Bảng 17.3.1. Cân và ghi khối lượng của từng đồ đựng chính xác đến 0,1 mg nếu thể tích đồ đựng nhỏ hơn 20 ml, đến miligam nếu thể tích đồ đựng từ 20 ml đến dưới 200 ml hoặc đến centigram (10 mg) nếu thể tích đồ đựng là ≥ 200 ml và giữ ở nhiệt độ 23 ± 2 °C, độ ẩm tương đối 75 ± 3 %.

Chú ý: Dùng 35 g *natri clorid (TT)* cho mỗi 100 ml nước và đặt dưới đáy bình hút ẩm để duy trì độ ẩm qui định, có thể áp dụng các phương pháp khác để duy trì độ ẩm này. Sau khoảng thời gian 336 h ± 1 h (14 ngày), cân và ghi khối lượng của từng đồ đựng.

Đóng đầy nước vào 5 đồ đựng có cùng kích thước và chủng loại với đồ đựng đang được thử hoặc dùng một loại chất rắn trơn chảy, không thể nén lại được, như hạt thủy tinh để cho đầy đến vừa bằng bề mặt của nắp khi đóng. Chuyển toàn bộ chất đã đóng trong từng đồ đựng vào một ống đong và xác định thể tích trung bình của đồ đựng, tính bằng mililít.

Phương pháp 6: Tiến hành như hướng dẫn tại Phương pháp 5, trừ các đồ đựng phù hợp với việc hàn kín miệng với màng nhôm – polyetylen bằng cách dùng nhiệt độ hoặc bằng cách thích hợp khác. Nếu muốn tăng độ chính xác của phương pháp thì có thể kiểm tra đồ đựng (mẫu thử) mà không cần đóng nắp miễn là vẫn còn màng không thấm

https://trungtamthuoc.com/

gian của các lần cân. Sau khi cân các mẫu được đặt trở lại buồng thử (Chú ý: thứ tự cân các đơn vị đồ đựng là không được thay đổi tại các thời điểm cân xác định khối lượng). Những đồ đựng là dạng vỉ siêu ngăn thấm nước có thể không cho được kết quả đủ độ chính xác và độ nhạy theo phương pháp này. Do vậy, nên dùng nhiều hơn 10 hốc nhưng không nên quá 30 hốc đối với các đơn vị đồ đựng loại này (ví dụ như loại vỉ giấy bạc hoặc vỉ để đóng gói các viên rất nhỏ làm từ các vật liệu khác). Một cách khác, có thể tăng gấp đôi hoặc gấp ba khoảng thời gian giữa các lần cân để có được mức giảm ít nhất là 6 mg sau mỗi khoảng thời gian cân lại cho mỗi đơn vị thử nghiệm.

Tính kết quả

Phương pháp 4: Phân tích hồi quy cho mỗi đơn vị đồ đựng theo công thức tính phương trình hồi quy của phương pháp 1 và 2, trong đó độ dốc trong phương pháp dùng nước là âm vì độ thấm hơi nước là lượng nước mất đi. Độ thấm hơi nước của mỗi hốc để chứa viên của vỉ được tính bằng cách chia giá trị tuyệt đối của độ dốc của đường hồi quy cho số lượng hốc của mỗi đơn vị đồ đựng.

Kết quả

Phương pháp 4: Báo cáo độ thấm hơi nước là giá trị trung bình, tính bằng mg/ngày/hốc, và độ lệch chuẩn của 10 giá trị độ dốc của các đơn vị đồ đựng. Mô tả chính xác hệ bao gói đã thử.

PHÂN LOẠI ĐỒ ĐỰNG BẰNG CHẤT DẺO

Các phương pháp sau giúp dược sĩ, nhà sản xuất và nhà đóng gói lựa chọn các đồ đựng thích hợp cho việc đóng gói lại. Đóng gói lại là việc lấy sản phẩm thuốc đã hoàn thành ra khỏi đồ đựng của nhà sản xuất ban đầu và đóng gói vào một đồ đựng khác mà không có một thao tác nào thêm đối với sản phẩm. Các nhà sản xuất thuốc thành phẩm cũng có thể sử dụng các phương pháp này để kiểm tra các hệ thống bao gói đã được làm kín.

Phương pháp dùng chất hút ẩm (Phân loại đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho thuốc uống thể rắn)

Áp dụng phương pháp kiểm tra độ thấm hơi nước đối với các loại đồ đựng như sau:

Phương pháp 5: Đồ đựng đa liều

Phương pháp 6: Đồ đựng đa liều hàn kín bằng cảm ứng

Phương pháp 7: Đồ đựng đơn liều và đồ đựng theo liều.

Chuẩn bị chất hút ẩm

Phương pháp 5 và 6: Cho một lượng calci clorid khan có cỡ hạt 4 - 8 mesh vào một đồ đựng nông, chú ý loại bỏ dạng bột mịn, sấy khô ở nhiệt độ 215 ± 5 °C trong 7¼ ± 1/4 h và để nguội trong bình hút ẩm ít nhất 2 h trước khi dùng. Chú ý: calci hexahydrat có thể còn trong calci clorid khan sẽ mất đi ở nhiệt độ từ 200 °C.

Phương pháp 7: Sử dụng các hạt hút ẩm cỡ nhỏ, trung bình, lớn chuyên dụng được đóng gói sẵn. Chất đối chiếu dùng cho các hạt hút ẩm ở dạng hạt xốp (nhôm hoạt hóa) phù hợp vừa với kích thước và hình dạng của hốc vỉ. Các viên hút ẩm này đạt khối lượng như trên nhãn khi chưa mở đồ đựng thì không cần sấy khô. Trước khi dùng, nếu khối lượng trung bình của 10 viên vượt quá 3 % khối lượng được đưa ra trên phiếu kiểm nghiệm sản phẩm thì cần sấy khô tại 250 ± 5 °C trong ít nhất 2 h. Bảo quản viên hút ẩm trong đồ đựng hoàn toàn kín và trong điều kiện rất khô sau khi mở bao gói.

Qui trình thử

Phương pháp 5: Chọn 12 đồ đựng cùng loại có kích thước đồng nhất. Làm sạch bề mặt để hàn kín bằng vải không có xơ, đóng và mở mỗi đồ đựng 30 lần theo lực xoáy qui định trong Bảng 17.3.1.

Cho hạt hút ẩm đã chuẩn bị vào 10 đồ đựng và ghi nhãn là "mẫu thử", đóng đầy đến cách nút trong khoảng 13 mm nếu thể tích đồ đựng ≥ 20 ml, hoặc đóng đến 2/3 dung tích danh định nếu dung tích đồ đựng dưới 20 ml. Nếu phần bên trong của đồ đựng có độ sâu lớn hơn 63 mm, có thể đặt thêm một lớp lót trơ (như các hạt thủy tinh) hoặc miếng đệm ở dưới đáy để giảm khối lượng tổng của đồ đựng và chất hút ẩm đến mức nhỏ nhất; lớp chất hút ẩm trong đồ đựng như vậy phải có độ dày không ít hơn 5 cm. Đậy kín đồ đựng ngay sau khi thêm chất hút ẩm và đóng bằng lực xoáy như chỉ ra trong Bảng 17.3.1.

Hai đồ đựng còn lại được dùng làm "mẫu kiểm soát", cho các hạt thủy tinh vào mỗi đồ đựng sao cho đạt được khối lượng gần bằng với khối lượng của mỗi đồ đựng trong mẫu thử và đóng lại, đậy nắp với lực xoáy như chỉ ra trong Bảng 17.3.1. Cân và ghi khối lượng của từng đồ đựng chính xác đến 0,1 mg nếu thể tích đồ đựng nhỏ hơn 20 ml, đến miligam nếu thể tích đồ đựng từ 20 ml đến dưới 200 ml hoặc đến centigram (10 mg) nếu thể tích đồ đựng là ≥ 200 ml và giữ ở nhiệt độ 23 ± 2 °C, độ ẩm tương đối 75 ± 3 %.

Chú ý: Dùng 35 g *natri clorid (TT)* cho mỗi 100 ml nước và đặt dưới đáy bình hút ẩm để duy trì độ ẩm qui định, có thể áp dụng các phương pháp khác để duy trì độ ẩm này. Sau khoảng thời gian 336 h ± 1 h (14 ngày), cân và ghi khối lượng của từng đồ đựng.

Đóng đầy nước vào 5 đồ đựng có cùng kích thước và chủng loại với đồ đựng đang được thử hoặc dùng một loại chất rắn trơn chảy, không thể nén lại được, như hạt thủy tinh để cho đầy đến vừa bằng bề mặt của nắp khi đóng. Chuyển toàn bộ chất đã đóng trong từng đồ đựng vào một ống đong và xác định thể tích trung bình của đồ đựng, tính bằng mililít.

Phương pháp 6: Tiến hành như hướng dẫn tại Phương pháp 5, trừ các đồ đựng phù hợp với việc hàn kín miệng với màng nhôm – polyetylen bằng cách dùng nhiệt độ hoặc bằng cách thích hợp khác. Nếu muốn tăng độ chính xác của phương pháp thì có thể kiểm tra đồ đựng (mẫu thử) mà không cần đóng nắp miễn là vẫn còn màng không thấm

https://trungtamthuoc.com/

nước đã hàn kín miệng của đồ đựng. Việc để cả nắp có thể gây ra biến thiên kết quả vì miếng lót của nắp có thể hấp thụ nước và đó không phải là phần nước thấm qua đồ đựng.

Phương pháp 7: Sử dụng qui trình này cho các loại đồ đựng dạng "pack" (ví dụ: gói chia liều) và vỉ để kết hợp một hoặc nhiều vỉ hoặc đồ đựng đơn liều được hàn kín riêng biệt (gọi chung là gói). Hàn kín một số lượng gói vừa đủ, không ít hơn 4 gói và tất cả không ít hơn 10 đồ đựng đơn liều hoặc vỉ đã được nhồi 1 viên hút ẩm (mẫu thử). Hàn kín một số lượng gói rỗng tương ứng, mỗi gói chứa cùng một số lượng vỉ hoặc đồ đựng đơn liều như đã dùng trong mẫu thử để làm mẫu kiểm soát. Để tất cả các gói vào buồng thử ở nhiệt độ 23 ± 2 °C, độ ẩm tương đối 75 ± 3 % (Chú ý: Dùng 35 g *natri clorid (TT)* cho mỗi 100 ml nước để đặt dưới đáy bình hút ẩm nhằm duy trì độ ẩm qui định. Có thể áp dụng các phương pháp khác để duy trì độ ẩm này). Sau 24 h và tại các thời điểm là bội số của 24, lấy các gói ra khỏi buồng thử nghiệm và để cân bằng ở điều kiện thí nghiệm trong khoảng 45 min.

Cân và ghi khối lượng của từng gói và đặt trở lại buồng thử. Cân các mẫu kiểm soát cùng một lần và chia khối lượng cân được cho số các mẫu kiểm soát để có khối lượng trung bình mỗi gói rỗng (Chú ý: Nếu có bất kỳ viên hút ẩm nào chuyển sang màu hồng trong quá trình thử hoặc nếu khối lượng trung bình của viên hút ẩm tăng vượt quá 10 % thì phải dừng thử nghiệm và chỉ những kết quả thu được trước đó mới có giá trị). Cân các mẫu thử và mẫu kiểm soát sau mỗi 24 h và sau các khoảng thời gian thử nghiệm thích hợp để tính kết quả. W_f và C_f được xác định như sau: 24 h cho loại D, 48 h cho loại C, 7 ngày cho loại B và không ít hơn 28 ngày cho loại A.

Tính kết quả

Phương pháp 5 và 6: Tính độ thấm hơi nước theo mg/ngày/L như sau:

$$(1000/14V)\,[(T_f - T_i) - (C_f - C_i)]$$

Trong đó:

V = Thể tích đồ đựng (ml)

T_f = Khối lượng cuối cùng của mỗi đồ đựng trong mẫu thử (mg)

T_i = Khối lượng ban đầu của mỗi đồ đựng trong mẫu thử (mg)

C_f = Khối lượng trung bình cuối cùng của 2 mẫu kiểm soát (mg)

C_i = Khối lượng trung bình ban đầu của 2 mẫu kiểm soát (mg)

Phương pháp 7: Tính kết quả, lấy đến 2 chữ số có nghĩa, độ thấm hơi nước trung bình theo mg/ngày cho mỗi đồ đựng đơn liều hoặc vỉ trong mỗi gói như sau:

$$[1/(N \times X)]\,[(W_f - W_i) - (C_f - C_i)]$$

Trong đó:

N = Số ngày giới hạn trong giai đoạn thử (bắt đầu sau 24 h đầu tiên là giai đoạn cân bằng);

X = Số các đơn vị đồ đựng đã hàn kín riêng rẽ trong mỗi gói;

W_f = Khối lượng cuối cùng của mỗi gói trong mẫu thử (mg);

W_i = Khối lượng ban đầu của mỗi gói trong mẫu thử (mg);

C_f = Khối lượng cuối cùng của các gói trong kiểm soát (mg);

C_i = Khối lượng ban đầu của các gói trong mẫu kiểm soát (mg).

Kết quả

Phương pháp 5: Hệ bao gói được coi là "*kín hoàn toàn*" (tightly-closed container) nếu không quá 1 trong số 10 đồ đựng của mẫu thử có độ thấm hơi nước vượt quá 100 mg/ngày/L và không có đồ đựng nào vượt quá 200 mg/ngày/L. Hệ bao gói được coi là "*kín*" (well-closed container) nếu không quá 1 trong số 10 đồ đựng của mẫu thử có độ thấm hơi nước vượt quá 2000 mg/ngày/L và không có đồ đựng nào vượt quá 3000 mg/ngày/L.

Phương pháp 6: Hệ bao gói được coi là "*kín hoàn toàn*" (tightly-closed container) nếu không quá 1 trong số 10 đồ đựng trong mẫu thử có độ thấm hơi nước vượt quá 10 mg/ngày/L và không có cái nào vượt quá 25 mg/ngày/L.

Phương pháp 7:

Loại A: Không gói nào có độ thấm hơi nước vượt quá 0,5 mg/ngày/đơn vị;

Loại B: Không gói nào có độ thấm hơi nước vượt quá 5 mg/ngày/đơn vị;

Loại C: Không gói nào có độ thấm hơi nước vượt quá 20 mg/ngày/đơn vị;

Loại D: Không có gói nào đáp ứng yêu cầu về độ thấm hơi nước đã nêu ở trên.

Phương pháp dùng nước (Phân loại đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho thuốc uống thể lỏng)

Qui trình và cách phân loại sau đây (Phương pháp 8) được cung cấp để đánh giá độ thấm hơi nước của các đồ đựng thuốc uống thể lỏng đa liều được coi là kín. Thông tin thu thập được sử dụng để đưa ra quyết định hợp lý về sự phù hợp của hệ bao gói cho các dạng thuốc lỏng dùng đường uống.

Xác định khối lượng của từng hệ bao gói (chai-màng bọc hoặc nút) gồm khối lượng bì và khi có chứa nước chính xác đến 0,1 mg nếu dung tích chai nhỏ hơn 200 ml, đến miligam nếu dung tích ≥ 200 ml nhưng nhỏ hơn 1000 ml hoặc đến 0,1 g nếu dung tích ≥ 1000 ml.

Qui trình

Phương pháp 8: Lấy 12 chai cùng loại và cùng kích thước, làm sạch bề mặt hàn kín bằng vải không có xơ. Đậy kín từng chai bằng xi hàn, miếng lót (nếu có) và nút. Đánh số

https://trungtamthuoc.com/

cho mỗi hệ bao gói chai – nút và ghi lại khối lượng bì.
Mở nút và dùng pipet, cho nước vào 10 chai đến dung tích danh định (chai thử). Cho hạt thủy tinh vào 2 chai còn lại đến khối lượng bằng với các chai thử để làm mẫu kiểm soát. Nếu dùng nắp xoáy, thì vặn nắp với lực xoáy trong phạm vi qui định ở Bảng 17.3.1 và để các chai đã đậy kín ở nhiệt độ 25 ± 2 °C và độ ẩm tương đối 40 ± 2 %. Sau 336 ± 1 h (14 ngày), cân và ghi khối lượng của từng chai và xác định tỷ lệ nước mất đi, tính bằng % trên 1 năm cho mỗi chai đã thử:

$$[(W_{Ii} - W_T) - (W_{14i} - W_T) - (W_{cI} - W_{CI4})] \times 365 \times 100 / \{(W_{Ii} - W_T) \times 14\}$$

Trong đó:
W_{Ii} = Khối lượng ban đầu của mỗi chai thử (i) (mg);
W_T = Khối lượng chai rỗng (khối lượng bì);
W_{14i} = Khối lượng của mỗi chai thử (i) tại ngày thứ 14 (mg);
W_{CI} = Khối lượng ban đầu của mẫu kiểm soát tại ngày 1 (mg);
W_{CI4} = Khối lượng của mẫu kiểm soát tại ngày thứ 14 (mg);

Kết quả:
Phương pháp 8: Hệ bao gói được coi là "kín hoàn toàn - tightly-closed container" nếu không nhiều hơn 1 trong số 10 chai đã thử có tỷ lệ giảm khối lượng không quá 2,5 %/năm và không có chai nào vượt quá 5,0 %/năm.

ĐỘ TRUYỀN QUANG ĐỐI VỚI ĐỒ ĐỰNG BẰNG CHẤT DẺO

Bộ phận của đồ đựng hoặc hệ bao gói đồ đựng-nút dự định dùng cho chế phẩm cần tránh ánh sáng phải đáp ứng các yêu cầu sau đây. Trong đó tác dụng chắn sáng là nhờ vào các đặc tính của vật liệu cấu tạo nên hệ bao gói đồ đựng-nút.
Nếu hệ bao gói đồ đựng-nút có tác dụng chắn sáng được chứng minh qua thử nghiệm độ ổn định thì không phải thực hiện phép thử này.

Dụng cụ

Nếu không có chỉ dẫn khác, sử dụng máy quang phổ tử ngoại và khả kiến có độ nhạy và độ chính xác phù hợp, thích hợp cho việc đo lượng ánh sáng truyền qua chất dẻo dùng làm độ đựng chế phẩm dược.

Tiến hành

Chuẩn bị mẫu thử
Cắt phần đồ đựng đại diện có thành dày trung bình cho phù hợp để gắn vào máy quang phổ. Nếu mẫu thử quá nhỏ để phủ hết phần giữ mẫu thì che phần còn thiếu bằng giấy hoặc băng mờ, với điều kiện là chiều dài của mẫu thử lớn hơn chiều dài của khe. Trước khi đặt vào giá đỡ, rửa, làm khô và lau mẫu bằng khăn lau không sợi. Gắn mẫu thử bằng sáp, hoặc bằng chất liệu thuận tiện khác, chú ý tránh để lại dấu vân tay hoặc dấu vết khác.

Tiến hành
Đặt mẫu thử vào máy quang phổ theo chiều thẳng với trục xoay tròn của máy song song với khe và theo cách đó chùm sáng vuông góc với bề mặt của mặt cắt và độ lệch do phản xạ là tối thiểu. Đo độ truyền quang của mẫu thử so với không khí trong vùng quang phổ 290 nm đến 450 nm liên tục hoặc ở từng khoảng 20 nm.

Giới hạn

Độ truyền quang của đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm không phải thuốc tiêm không được vượt quá 10 % tại bất kỳ bước sóng nào trong khoảng 290 nm đến 450 nm, không phân biệt loại và dung tích đồ đựng. Độ truyền quang của đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm tiêm truyền không được vượt quá giới hạn trong bảng 17.3.2 sau đây:

Bảng 17.3.2 - Giới hạn độ truyền quang của đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm thuốc tiêm truyền

Thể tích danh định (ml)	**Độ truyền quang lớn nhất tại bất kỳ bước sóng nào trong khoảng 290 nm đến 450 nm** (%)
1	25
2	20
5	15
10	13
20	12
50	10
> 50	10

Chú thích:
[1] ASTM D7709. Phương pháp chuẩn đo độ thấm hơi nước của các chai/lọ và vỉ dùng cho chế phẩm dược {*Standard Test Methods for Measuring Water Vapor Transmission Rate (WVTR) of Pharmaceutical Bottles and Blisters*}.

17.3.1 ĐỒ ĐỰNG BẰNG CHẤT DẺO DÙNG CHO CHẾ PHẨM KHÔNG PHẢI THUỐC TIÊM, THUỐC NHỎ MẮT

Độ kín

Đóng đầy nước vào 10 đồ đựng, đậy kín bằng loại nút thích hợp, dốc ngược đồ đựng và để ở nhiệt độ phòng trong 24 h. Không được có đồ đựng nào có dấu hiệu bị rò rỉ.

Khả năng lấy thuốc ra khỏi đồ đựng

Phép thử này áp dụng cho những đồ dựng có thể bóp để lấy những chất đựng ở trong ra. Khi bóp ống đồ đựng phải lấy ra được ít nhất 90 % thể tích hay khối lượng chứa danh định với tốc độ chảy qui định ở nhiệt độ phòng.

https://trungtamthuoc.com/

Độ thấm hơi nước: Xem Phụ lục 17.3 Đồ đựng và nút bằng chất dẻo, mục Độ thấm hơi nước.

Chú ý: phép thử cho đồ bao gói thứ cấp - trường hợp đặc biệt

Để bảo quản cho một số chế phẩm, đồ đựng cần phải để trong bao gói bảo vệ. Trong trường hợp này, đánh giá ban đầu về việc bảo quản được thực hiện trên đồ đựng đã để trong bao gói.

Những thử nghiệm sau đây áp dụng cho đồ đựng thuốc dạng lỏng để uống

Độ trong của dịch chiết nước

Chọn ngẫu nhiên những phần thích hợp của đồ đựng (phần đồ đựng không có nhãn, không có vết in và không dát mỏng) để cho đủ tổng diện tích của mẫu yêu cầu, bao gồm diện tích của cả hai mặt. Cắt những phần này thành những miếng hẹp và dài, sao cho không có mảnh có tổng diện tích hai mặt lớn hơn 20 cm^2. Rửa những miếng này cho hết bụi bẩn bám trên bề mặt bằng cách lắc rửa với *nước* ít nhất 2 lần, mỗi lần 30 s, sau đó gạn bỏ nước và để ráo.

Chọn lấy những miếng đã cắt và rửa ở trên để được mẫu thử có tổng diện tích bề mặt là 1250 cm^2, cho vào một bình (đã được làm sạch với *hỗn hợp acid cromic* và rửa nhiều lần với *nước),* thêm 250 ml *nước*. Đậy miệng bình bằng một cốc thủy tinh và hấp ở 121 °C trong 30 min. Làm một mẫu trắng để so sánh, dùng 250 ml *nước*.

Để nguội rồi quan sát dịch chiết. Dịch chiết phải không màu, không đục hơn mẫu trắng.

Cắn không bay hơi

Bốc hơi 100,0 ml dịch chiết nước thu được từ phép thử *Độ trong của dịch chiết nước* ở trên tới khô, sấy ở 105 °C tới khối lượng không đổi. Cắn không được nhiều hơn 12,5 mg.

Các phép thử kiểm tra nguyên liệu làm đồ đựng

Các phép thử để kiểm tra nguyên liệu được qui định theo từng loại đồ đựng cụ thể trong các chuyên mục Phụ lục 17.9.

Ghi chú:

Mẫu thử là các phần của đồ đựng mà chưa dán hoặc in nhãn, hoặc chưa bị dát mỏng.

Mẫu thử là các hạt chất dẻo trong trường hợp đồ đựng được tạo ra trong qui trình kín "tạo hình - đóng thuốc - hàn kín".

Với các phép thử kiểm tra các kim loại có thể chiết được:

Để xác định các kim loại có thể chiết được, dung dịch thử được chuẩn bị theo mô tả ở chuyên mục cụ thể của mỗi loại nguyên liệu chế tạo đồ đựng tương ứng.

Có thể sử dụng phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử nguồn plasma cảm ứng kết nối khối phổ (ICP-MS) hoặc quang phổ hấp thụ nguyên tử (AAS) có độ nhạy thích hợp để xác định.

Giới hạn cho phép được đề cập trong các chuyên mục cụ thể (ví dụ như nhôm, titan...) là lượng kim loại cho phép có thể chiết được từ đồ đựng bằng chất dẻo. Giới hạn được biểu thị bằng đơn vị phần triệu - ppm (tức là số mcg kim loại có thể chiết được trong mỗi gam chất dẻo).

Những kim loại cần kiểm tra phụ thuộc vào khả năng có mặt của chúng trong quá trình sản xuất đối với mỗi loại chất dẻo. Những chất phụ gia khác nếu được sử dụng cũng cần có giám sát thích hợp.

17.3.2 ĐỒ ĐỰNG BẰNG CHẤT DẺO DÙNG CHO CHẾ PHẨM THUỐC TIÊM

Yêu cầu chung

Nguyên liệu

Đồ đựng thuốc tiêm có thể được chế tạo từ một hay nhiều polymer như polyethylen, polypropylen, polyvinyl clorid. Chỉ những chất dẻo tinh khiết, thực tế không có mùi mới được dùng làm nguyên liệu để chế tạo đồ đựng thuốc tiêm. Có thể thêm các chất phụ gia để chống oxy hóa, làm trơn, hóa dẻo, ổn định nhưng không được dùng các chất để tạo màu.

Đặc tính

Đồ đựng có thể là túi hoặc chai, có các vị trí thích hợp để lắp nối dây truyền dịch và để đưa thuốc tiêm vào khi sử dụng. Đồ đựng thường có thêm các nút gắn, móc treo chắc chắn để có thể chịu được trọng lực của chai hay túi thuốc khi treo lên trong quá trình sử dụng. Mặc dù khó có thể đưa ra các thông số thiết kế chung cho đồ đựng về kích thước, hình dáng, khối lượng, ví dụ cho các loại thuốc tiêm thể tích lớn (LVP), vì nguồn nguyên liệu khác nhau, thiết bị sản xuất khác nhau, nhưng đều phải tuân thủ theo tiêu chuẩn quốc gia và quốc tế. Kích thước, độ bền của cổ, vai của đồ đựng phải thích hợp để sử dụng. Nhà sản xuất các LVP phải có trách nhiệm đảm bảo đồ đựng chịu đựng được trọng lực của thuốc và điều kiện khắc nghiệt khi đóng gói và vận chuyển. Đồ đựng phải chịu đựng được điều kiện tiệt khuẩn sẽ áp dụng. Thiết kế của đồ đựng và phương pháp tiệt khuẩn đã chọn phải phù hợp so cho tất cả những phần của đồ đựng có thể tiếp xúc với thuốc đều được tiệt khuẩn. Đồ đựng phải không cho vi sinh vật thâm nhập vào thuốc sau khi đã hàn kín. Sau khi tiệt khuẩn, đồ đựng không được có dấu hiệu bị co lại, méo mó, biến màu, mất độ trong, rạn nứt, chảy dính hoặc bất kỳ sự hư hỏng nào khác. Đồ đựng phải đủ trong để kiểm tra được bằng mắt thường thuốc chứa bên trong, trừ khi có giải thích phù hợp và được chấp nhận.

Ghi nhãn

Ghi nhãn theo lô sản xuất đồ đựng, bao gồm tên và địa chỉ nhà sản xuất, số lô để theo đó có thể truy xuất nguồn gốc đồ đựng và nguyên liệu chất dẻo đã sử dụng để sản xuất.

https://trungtamthuoc.com/

Kiểm tra bằng cảm quan

Đồ đựng rỗng phải nguyên vẹn, không có các lỗi gây rò rỉ thuốc và đồ đựng đã đóng thuốc phải không bị rò rỉ thuốc ra ngoài.

Các phép thử với đồ đựng

Thử độ kín và khả năng lấy thuốc ra khỏi đồ đựng

Phải đáp ứng các phép thử như ghi trong Phụ lục 17.3.1 Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm không phải thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt.

Độ thấm hơi nước: Xem Phụ lục 17.3 Đồ đựng và nút bằng chất dẻo, mục Độ thấm hơi nước.

Các phép thử với dung dịch "S"

Dung dịch S

Đong đầy *nước* vào đồ đựng cần kiểm tra đến mức thể tích danh định và đậy nắp bằng cách thông thường, hoặc bằng một miếng màng nhôm thích hợp. Cho vào nồi hấp và gia nhiệt, đảm bảo nhiệt độ đạt được 121 °C ± 2 °C trong thời gian từ 20 min đến 30 min và duy trì ở nhiệt độ này trong 30 min. Nếu nhiệt độ 121 °C làm biến dạng đồ đựng thì gia nhiệt ở 100 °C trong 2 h. Dùng dung dịch S trong vòng 4 h sau khi chuẩn bị.

Mẫu trắng: Thực hiện theo cách tương tự, sử dụng *nước* đựng trong bình thủy tinh borosilicat thay cho mẫu thử.

Độ trong và màu sắc

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

Giới hạn acid - kiềm

Cho 0,1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* vào một thể tích dung dịch S tương ứng với 4 % thể tích danh định của đồ đựng. Dung dịch không màu.

Thêm 0,4 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*, dung dịch chuyển màu hồng.

Thêm 0,8 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* và 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)*. Dung dịch có màu đỏ cam hoặc đỏ.

Độ hấp thụ ánh sáng

Độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch S trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 360 nm không được lớn hơn 0,20. Sử dụng mẫu trắng trong mục Dung dịch S làm mẫu trắng trong phép đo.

Các chất khử

Thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và 20,0 ml *dung dịch kali permanganat 0,01 N (CĐ)* vào 20,0 ml dung dịch S. Đun sôi trong 3 min, làm lạnh ngay. Thêm 1 g *kali iodid (TT)* và chuẩn độ ngay với *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ)*, dùng 0,25 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* làm chỉ thị.

Tiến hành song song với 20,0 ml mẫu trắng chuẩn bị trong mục Dung dịch S.

Chênh lệch thể tích *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ)* sử dụng cho mẫu thử và mẫu trắng không được vượt quá 1,5 ml.

Độ trong của đồ đựng

Hỗn dịch đối chiếu: Pha loãng hỗn dịch đục gốc (Phụ lục 9.2) với *nước* theo tỷ lệ 1/200 để thử cho đồ đựng chế tạo từ polyethylen hoặc polypropylen và 1/400 để thử cho đồ đựng bằng các loại chất dẻo khác.

Sử dụng đồ đựng trước đó đã dùng để chuẩn bị dung dịch S, đóng hỗn dịch đối chiếu đến đủ thể tích danh định. Độ đục của hỗn dịch đối chiếu phải được nhận biết rõ bằng mắt thường khi so sánh với một đồ đựng tương tự đã đóng đầy *nước*.

Phép thử sinh học

Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm thuốc tiêm phải đạt *Phép thử phản ứng sinh học* (Phụ lục 17.3.4). Ưu tiên áp dụng thử nghiệm *in vitro* (thử trên tế bào) khi có đủ điều kiện thí nghiệm. Tuy nhiên, nếu kết quả thử *in vitro* không đáp ứng thì sẽ áp dụng thử nghiệm *in vivo* (thử trên động vật) để đưa ra quyết định cuối cùng.

Đồ đựng không đạt *Phép thử phản ứng sinh học* thì không được sử dụng để đựng các chế phẩm thuốc tiêm.

Các phép thử kiểm tra nguyên liệu và chất phụ gia làm đồ đựng

Các phép thử để kiểm tra nguyên liệu và chất phụ gia được qui định theo từng loại cụ thể trong Phụ lục 17.9.

17.3.3 ĐỒ ĐỰNG BẰNG CHẤT DẺO DÙNG CHO CHẾ PHẨM NHỎ MẮT

Đồ đựng bằng chất dẻo cho các chế phẩm nhỏ mắt có thể được chế tạo từ chất dẻo được cấu thành từ một hỗn hợp các chất đồng đẳng có khối lượng phân tử nằm trong một khoảng nhất định. Các chất dẻo như vậy thường có chứa những chất khác như cắn từ quá trình polyme hóa, các chất phụ gia làm dẻo, các chất ổn định, chống oxy hóa, làm trơn và tạo màu.

Để lựa chọn đồ đựng bằng chất dẻo phù hợp với chế phẩm nhỏ mắt, những yếu tố như thành phần của chất dẻo, qui trình sản xuất và làm sạch, môi trường tiếp xúc, độ bám dính, độ hấp thụ và độ thấm của các chất bảo quản, điều kiện bảo quản, v.v...cần phải được đánh giá thêm bằng những phép thử đặc hiệu thích hợp.

Đồ đựng bằng chất dẻo cho chế phẩm thuốc nhỏ mắt phải đáp ứng những thử nghiệm sau:

Thử độ kín, khả năng lấy thuốc ra khỏi đồ đựng, độ trong của dịch chiết, cắn không bay hơi

Phải đáp ứng những phép thử qui định cho đồ đựng bằng

https://trungtamthuoc.com/

chất dẻo dùng cho chế phẩm không phải thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt (Phụ lục 17.3.1).

Thử kích ứng mắt

Phép thử này để đánh giá đáp ứng khi nhỏ dịch chiết của mẫu thử vào mắt thỏ.

Dung môi chiết: (a) *Thuốc tiêm natri clorid 0,9 %.* (b) Dầu thực vật.

Chuẩn bị mẫu thử và dịch chiết: Tiến hành giống như chuẩn bị mẫu thử và dịch chiết đối với đồ đựng bằng chất dẻo cho phép thử *tiêm toàn thân* (Phụ lục 17.3.4).

Động vật thí nghiệm: Chọn những thỏ trắng khỏe mạnh, không có dấu hiệu mắt bị kích ứng và trước đó chưa dùng để thử kích ứng mắt. Khu vực nuôi thỏ phải không có mùn cưa, vỏ bào hay những vật liệu khác có thể gây kích ứng mắt thỏ. Kiểm tra cả hai mắt thỏ trước khi thử và chỉ dùng những thỏ có mắt không khuyết tật hoặc không bị kích ứng để thí nghiệm.

Thử nghiệm sự thích hợp của mắt thỏ: Dùng một thỏ, nhỏ vào một mắt 100 µl mẫu trắng và nhỏ vào mắt kia 100 µl nước vô khuẩn để tiêm. Mắt thỏ được coi là thích hợp nếu không nhận thấy sự khác nhau đáng kể giữa hai mắt.

Qui trình thử: Dùng 3 thỏ cho mỗi dịch chiết mẫu thử. Nhốt thỏ ở nơi chắc chắn nhưng thoải mái và yên tĩnh. Kéo nhẹ và hạ mí mắt dưới xa con ngươi để làm thành một hốc lõm và nhỏ khoảng 100 µl *nước vô khuẩn để tiêm*, giữ mi mắt khoảng 30 s. Làm tương tự để nhỏ vào mắt kia 100 µl dịch chiết mẫu thử. Quan sát mắt thỏ vào các thời điểm 24 h, 48 h và 72 h sau khi nhỏ.

Phép thử đạt yêu cầu nếu dịch chiết của mẫu thử chứng tỏ không có kích ứng đáng kể so với mẫu trắng và *thử nghiệm sự thích hợp của mắt thỏ* đạt yêu cầu.

Nếu có hiện tượng kích ứng với mắt nhỏ *nước vô khuẩn để tiêm* hoặc *thử nghiệm sự thích hợp của mắt thỏ* không đạt yêu cầu thì làm lại thí nghiệm với 3 thỏ khác. Trong lần thử lại, tất cả các thỏ phải đạt yêu cầu phép thử.

Phép thử sinh học

Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm nhỏ mắt phải đạt *Phép thử phản ứng sinh học* (Phụ lục 17.3.4). Ưu tiên áp dụng thử nghiệm *in vitro* (thử trên tế bào) khi có đủ điều kiện thí nghiệm. Tuy nhiên, nếu kết quả thử *in vitro* không đáp ứng thì sẽ áp dụng thử nghiệm *in vivo* (thử trên động vật) để đưa ra quyết định cuối cùng.

Đồ đựng không đạt *Phép thử phản ứng sinh học* thì không được sử dụng để đựng các chế phẩm nhỏ mắt.

Các phép thử kiểm tra nguyên liệu làm đồ đựng

Các phép thử để kiểm tra nguyên liệu được qui định theo từng loại cụ thể trong Phụ lục 17.9.

17.3.4 PHÉP THỬ PHẢN ỨNG SINH HỌC

1.THỬ NGHIỆM *IN VITRO*

Thử nghiệm *in vitro* (thử trên tế bào) được thiết kế để xác định phản ứng sinh học của tế bào động vật có vú được nuôi cấy trong môi trường sau khi tiếp xúc với các nguyên liệu là chất dẻo và polymer hoặc dịch chiết từ các nguyên liệu mà người bệnh có thể tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp. Lượng mẫu thử đem chiết được lấy theo diện tích bề mặt. Khi diện tích bề mặt không thể xác định được thì dùng 0,1 g mẫu thử với loại có tính đàn hồi (elastomer) hoặc 0,2 g với các loại chất dẻo (plastic) và các loại khác cho mỗi ml dịch chiết. Cần thận trọng khi chuẩn bị mẫu thử để tránh nhiễm vi sinh vật và các yếu tố ngoại sinh.

Có 3 phương pháp được áp dụng:

Phương pháp A: Khuếch tán trên thạch.

Phương pháp B: Tiếp xúc trực tiếp.

Phương pháp C: Thử với dịch chiết.

Việc lựa chọn phương pháp hoặc số lần thử cần thực hiện để đánh giá phản ứng sinh học của một mẫu nguyên liệu hoặc dịch chiết cụ thể nào đó tùy thuộc vào chất liệu, sản phẩm cuối cùng và mục đích sử dụng. Những yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến tính thích hợp của mẫu thử với mục đích sử dụng là thành phần của chất dẻo, qui trình sản xuất và làm sạch, môi trường tiếp xúc, mực in, keo dán, sự hấp thụ, tính thấm của chất bảo quản và điều kiện bảo quản. Để xác định một sản phẩm làm từ nguyên liệu nào đó thích hợp với mục đích sử dụng, cần đánh giá các yếu tố ảnh hưởng này bằng các phép thử đặc hiệu.

Các nguyên liệu không đạt *thử nghiệm in vitro* thì phải tiến hành *thử nghiệm in vivo*.

Mẫu đối chứng dương

Phim polyurethan có chứa kẽm diethyldithiocarbamat hoặc kẽm dibutyldithiocarbamat.

Thiết bị

Thiết bị cần thiết cho thử nghiệm bao gồm:

Nồi hấp: Có khả năng duy trì nhiệt độ 121 °C ± 2 °C, có bộ phận theo dõi nhiệt độ, áp suất, có van xả; giá xếp mẫu thử phải cao trên mức nước trong nồi. Hệ thống làm lạnh có thể làm lạnh mẫu thử đạt đến 20 °C ngay sau chu trình hấp nhưng không được thấp hơn 20 °C.

Tủ sấy: Có thể duy trì nhiệt độ trong khoảng từ 50 °C và 70 °C với sai số cho phép ± 2 °C.

Tủ ấm: Có thể duy trì nhiệt độ khoảng 37 °C ± 1 °C, không khí có ẩm và có chứa 5 % CO_2.

Đồ đựng dịch chiết: Dùng các ống nghiệm hoặc bình bằng thủy tinh loại 1 có nắp đậy thích hợp. Khi sử dụng, các bình hoặc ống nghiệm được đóng kín bằng một nắp xoáy có miếng lót bằng chất dẻo có tính đàn hồi (elastomer) thích hợp. Bề mặt tiếp xúc của miếng lót phải được bảo vệ

https://trungtamthuoc.com/

hoàn toàn bằng một miếng đệm hình đĩa bằng chất rắn, trơ có độ dày khoảng 50 - 75 µm. Miếng đệm thích hợp có thể bằng polytetrafluoroethylen (PTFE).

Chuẩn bị thiết bị, dụng cụ

Rửa sạch các dụng cụ thủy tinh bằng *hỗn hợp acid cromic*, hoặc *acid nitric (TT)* nóng nếu cần, sau đó tráng kỹ bằng *nước để pha thuốc tiêm*. Các đồ đựng dịch chiết, các phương tiện chuyển và đựng mẫu thử phải được tiệt khuẩn và làm khô bằng qui trình thích hợp.

Chú ý: Nếu dùng ethylen oxyd để tiệt khuẩn, cần phải để khoảng thời gian không ít hơn 48 h để loại khí hoàn toàn.

Chuẩn bị nuôi cấy tế bào

Chuẩn bị các dòng tế bào nguyên bào sợi của động vật có vú L-929 trong môi trường thiết yếu tối thiểu (Minimum Essential Medium - MEM) có thêm 10 % (tt/tt) huyết thanh bằng cách trypsin hóa (thường dùng dòng tế bào ATCC CCL-1, NCTC dòng vô tính 929 hoặc một dòng tế bào khác thay thế cung cấp bởi một đơn vị lưu trữ tế bào tiêu chuẩn đã được thẩm định). Hút bỏ môi trường nuôi cấy tế bào và tráng qua lớp tế bào bằng dung dịch trypsin 0,25 % (kl/tt) trong dung dịch EDTA 0,53 mM. Thêm 2,0 - 3,0 ml dung dịch trypsin trong EDTA vào bình nuôi cấy và quan sát tế bào dưới kính hiển vi soi ngược cho đến khi lớp tế bào phân tán ra (thường trong vòng 5 - 15 min. Thêm 6,0 - 8,0 ml môi trường MEM có thêm 10 % huyết thanh bào thai bò. Hút nhẹ nhàng các tế bào bằng pipet và thêm một phần thích hợp hỗn dịch tế bào vào bình nuôi cấy mới có mật độ khoảng 10^5 tế bào/ml. Ủ bình nuôi cấy ở 37 °C trong tủ ấm có không khí ẩm và có 5,0 % CO_2 trong thời gian không ít hơn 24 h cho tới khi thu được 1 lớp bao phủ lớn hơn 80 %. Kiểm tra lớp tế bào dưới kính hiển vi để đảm bảo đồng nhất và không bị nhiễm vi sinh vật.

Chú ý: Để tránh các tế bào kết tụ khi trypsin hóa, không làm rung động các tế bào (va chạm hoặc lắc bình) trong khi chờ đợi các tế bào tách rời nhau ra. Nên cài đặt ở nhiệt độ 37 °C để các tế bào dễ phân tán.

Độ chính xác của các thử nghiệm phản ứng sinh học in vitro tùy thuộc vào sự đồng nhất của mật độ tế bào nuôi cấy và sự tạp nhiễm vi sinh vật.

Chuẩn bị mẫu thử

Dung môi chiết: Dùng *thuốc tiêm natri clorid 0,9 %* (kl/tt) hoặc môi trường nuôi cấy tế bào động vật có vú, có hoặc không có huyết thanh.

Chú ý: dùng môi trường nuôi cấy có thêm huyết thanh khi chiết ở 37 °C trong 24 h.

Mẫu để chiết: chuẩn bị mẫu như chỉ dẫn trong phần *Thử nghiệm in vivo*. Lượng mẫu được lấy như qui định ở trên

Chuẩn bị dịch chiết: Chiết mẫu như đã mô tả trong *Thử nghiệm in vivo*, dùng *thuốc tiêm natri clorid 0,9 %* hoặc môi trường nuôi cấy không có huyết thanh làm dung môi chiết. Nếu chiết ở 37 °C trong 24 h ở tủ ấm thì dùng môi trường nuôi cấy có thêm huyết thanh. Điều kiện chiết phải không làm thay đổi đặc tính vật lý như làm chảy mẫu (không nhầm với trường hợp mẫu thử bị dính vào nhau)

Phương pháp A: khuếch tán trên thạch

Phép thử được dùng cho các loại nút làm bằng chất dẻo có tính đàn hồi (elastomer) có hình dạng khác nhau. Lớp thạch tác động như một lớp đệm để bảo vệ cho các tế bào không bị tổn thương về mặt cơ học nhưng cho phép các chất hóa học chiết ra được từ các mẫu polymer khuếch tán qua. Dịch chiết của các mẫu thử được thấm (tẩm) lên một miếng giấy lọc.

Mẫu thử: Dùng dịch chiết như đã chỉ dẫn ở trên, hoặc dùng phần mẫu thử có bề mặt phẳng, diện tích không nhỏ hơn 100 mm^2.

Mẫu đối chứng dương và mẫu đối chứng âm: Tiến hành như với mẫu thử.

Tiến hành: Dùng 7 ml hỗn dịch tế bào đã chuẩn bị như chỉ dẫn trong phần chuẩn bị nuôi cấy tế bào, nuôi cấy tế bào một lớp (monolayer) trong các đĩa có đường kính 60 mm. Sau khi ủ, hút bỏ môi trường nuôi cấy trong các đĩa và thay thế bằng môi trường nuôi cấy có huyết thanh chứa không quá 2,0 % thạch.

Chú ý: Chất lượng thạch phải đạt mức để tế bào phát triển. Lớp thạch phải đủ mỏng để cho phép các chất hóa học có trong dịch chiết khuếch tán được.

Đặt bề mặt phẳng của miếng mẫu thử và các mẫu đối chứng hoặc miếng giấy lọc có tẩm dịch chiết tiếp xúc với bề mặt thạch đã đông đặc, mỗi loại 2 miếng. Mỗi đĩa không đặt quá 3 miếng. Ủ tất cả các đĩa nuôi cấy vào tủ ấm 37 °C ± 1 °C trong 24 h, thích hợp hơn nếu ủ trong tủ ấm ẩm có chứa (5 ± 1) % CO_2. Kiểm tra xung quanh từng miếng mẫu thử, mẫu đối chứng dương và mẫu đối chứng âm đã đặt trong các đĩa nuôi cấy dưới kính hiển vi, dùng thuốc nhuộm thích hợp nếu cần.

Phân tích và đánh giá kết quả: Phản ứng sinh học (thoái hóa, dị dạng tế bào) được mô tả và đánh giá theo các mức từ 0 - 4 như trong Bảng 17.3.4.1. Đo đáp ứng nuôi cấy tế bào đối với mẫu thử, mẫu đối chứng dương và đối chứng âm. Hệ thống nuôi cấy tế bào là thích hợp nếu đáp ứng quan sát được của mẫu đối chứng âm bằng 0 (không có phản ứng) và đối chứng dương ít nhất phải là 3 (phản ứng vừa phải). Nếu đáp ứng của mẫu thử không lớn hơn 2 (phản ứng nhẹ), thì mẫu thử đạt yêu cầu phép thử. Làm lại phép thử nếu không khẳng định được sự thích hợp của hệ thống nuôi cấy.

https://trungtamthuoc.com/

Bảng 17.3.4.1 - Mức độ phản ứng cho phương pháp khuếch tán trên thạch và tiếp xúc trực tiếp

Mức	Phản ứng	Mô tả vùng phản ứng
0	Không	Không phát hiện thấy vùng xung quanh hoặc phía dưới mẫu thử
1	Rất nhẹ	Một số tế bào phía dưới mẫu thử bị thoái hóa, dị dạng
2	Nhẹ	Vùng giới hạn dưới mẫu thử và có thể lan rộng ra phía ngoài mẫu thử nhưng nhỏ hơn 0,45 cm.
3	Vừa phải	Vùng lan rộng ra phía ngoài mẫu thử từ 0,45 cm đến 1,0 cm
4	Nặng	Vùng lan rộng lớn hơn 1,0 cm ra phía ngoài mẫu thử

Phương pháp B: tiếp xúc trực tiếp

Phương pháp này áp dụng cho những mẫu có hình dạng phức tạp. Qui trình cho phép thực hiện đồng thời chiết xuất và thử nghiệm phản ứng của các chất hóa học có thể chiết ra từ mẫu thử với môi trường có thêm huyết thanh. Phương pháp không thích hợp cho những mẫu thử có tỷ trọng rất cao hoặc rất thấp vì có thể gây ra tổn thương cơ học cho các tế bào.

Mẫu thử: Dùng phần mẫu thử có bề mặt phẳng, diện tích không nhỏ hơn 100 mm^2.

Mẫu đối chứng dương và âm: Tiến hành như với mẫu thử.

Tiến hành: Dùng 2 ml hỗn dịch tế bào đã chuẩn bị như chỉ dẫn trong phần chuẩn bị nuôi cấy tế bào. Nuôi cấy tế bào một lớp trong các đĩa có đường kính 35 mm. Sau khi ủ, hút bỏ môi trường nuôi cấy ở các đĩa và thay thế bằng môi trường nuôi cấy mới pha. Đặt mỗi miếng mẫu thử hoặc các mẫu đối chứng vào một đĩa môi trường, mỗi mẫu thử trên 2 đĩa.

Ủ tất cả các đĩa nuôi cấy vào tủ ấm 37 °C ± 1 °C có không khí ẩm và chứa 5 ± 1 % CO_2 trong 24 h. Kiểm tra xung quanh từng miếng mẫu đã đặt trong các đĩa nuôi cấy dưới kính hiển vi, dùng thuốc nhuộm thích hợp nếu cần.

Phân tích và đánh giá kết quả: Tiến hành như phương pháp A.

Nếu đáp ứng của mẫu thử không lớn hơn 2 (phản ứng nhẹ), thì mẫu thử đạt yêu cầu phép thử. Làm lại phép thử nếu không khẳng định được sự thích hợp của hệ thống nuôi cấy.

Phương pháp C: thử với dịch chiết

Phương pháp này thường áp dụng để đánh giá dịch chiết của các mẫu nguyên liệu polymer. Qui trình thực hiện chiết mẫu thử ở nhiệt độ sinh lý hoặc không sinh lý trong khoảng thời gian thay đổi. Phương pháp thích hợp cho các mẫu có tỷ trọng cao và các đánh giá đáp ứng liều.

Chuẩn bị mẫu thử: Tiến hành như hướng dẫn chuẩn bị mẫu trong *Thử nghiệm in vivo*, dùng *thuốc tiêm natri clorid 0,9 %* hoặc môi trường nuôi cấy tế bào động vật có vú không có huyết thanh làm dung môi chiết. Lượng mẫu được lấy để chiết như qui định ở trên. Có thể dùng môi trường nuôi cấy tế bào động vật có vú có thêm huyết thanh để cho gần giống với điều kiện sinh lý. Chiết bằng cách để 24 h trong tủ ấm chứa 5 ± 1 % CO_2. Duy trì nhiệt độ chính xác ở 37 ± 1 °C, vì nhiệt độ cao có thể làm biến tính các protein huyết thanh.

Mẫu đối chứng dương và âm: Tiến hành như với mẫu thử.

Tiến hành: Dùng 2 ml hỗn dịch tế bào đã chuẩn bị như chỉ dẫn trong phần chuẩn bị nuôi cấy tế bào, nuôi cấy tế bào một lớp trong các đĩa có đường kính 35 mm. Sau khi ủ, hút bỏ môi trường nuôi cấy ở các đĩa và thay thế bằng dịch chiết của các mẫu thử hoặc mẫu đối chứng. Mỗi mẫu thử trên 2 đĩa. Không pha loãng nếu dịch chiết là môi trường nuôi cấy có huyết thanh hoặc không có huyết thanh (nồng độ 100 %), với dịch chiết dùng dung môi là *thuốc tiêm natri clorid 0,9 %* thì pha loãng với môi trường nuôi cấy có huyết thanh và thử ở nồng độ dịch chiết 25 %. Ủ tất cả các đĩa nuôi cấy ở 37 ± 1 °C trong 48 h ở tủ ấm ẩm có không khí chứa 5 ± 1 % CO_2. Kiểm tra từng đĩa nuôi cấy dưới kính hiển vi ở thời điểm 48 h, dùng thuốc nhuộm thích hợp, nếu cần.

Phân tích và đánh giá kết quả: Tiến hành như phương pháp A, nhưng dùng Bảng 17.3.4.2.

Phản ứng sinh học (thoái hóa, dị dạng tế bào) được mô tả và đánh giá theo các mức từ 0 - 4 như trong Bảng 17.3.4.2. Nếu đáp ứng của mẫu thử không lớn hơn 2 (phản ứng nhẹ), thì mẫu thử đạt yêu cầu phép thử. Làm lại nếu không khẳng định được sự thích hợp của hệ thống nuôi cấy. Nếu phép thử dùng để đánh giá đáp ứng liều, lặp lại phép thử với các độ pha loãng thích hợp của dịch chiết mẫu.

Bảng 17.3.4.2 - Mức độ phản ứng cho phương pháp thử với dịch chiết

Mức	Phản ứng	Mô tả vùng phản ứng
0	Không	Các hạt trong bào tương rời rạc, không có sự dung giải (tiêu) tế bào
1	Rất nhẹ	Không quá 20 % các tế bào hình tròn, gắn kết lỏng lẻo, không thấy các hạt trong bào tương, có một số tế bào bị dung giải.
2	Nhẹ	Có trên 20 % đến không quá 50 % (≤ 50 %) tế bào hình tròn, không có các hạt trong bào tương, không có dung giải tế bào mở rộng và các vùng trống giữa các tế bào.
3	Vừa phải	Có trên 50 % đến không quá 70 % (≤ 70 %) lớp tế bào có chứa các tế bào hình tròn hoặc bị dung giải.
4	Nặng	Gần như phá hủy hoàn toàn các lớp tế bào

Sưu tầm và chia sẻ bởi
Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

https://trungtamthuoc.com/

2. THỬ NGHIỆM *IN VIVO*

Những phép thử sau đây được xây dựng để đánh giá đáp ứng sinh học của động vật đối với những vật liệu là chất dẻo hay polymer khác khi tiêm dịch chiết từ mẫu thử hoặc cấy các mẫu thử vào cơ thể động vật.

Lượng mẫu thử đem chiết được lấy theo diện tích bề mặt. Khi diện tích bề mặt không thể xác định được thì dùng 0,1 g mẫu thử với loại chất dẻo có tính đàn hồi (elastomer) hoặc 0,2 g với các loại chất dẻo (plastic) và các loại khác cho mỗi ml dịch chiết. Cần thận trọng khi chuẩn bị mẫu thử để tránh nhiễm vi sinh vật và các yếu tố ngoại sinh.

Phép thử *tiêm toàn thân* và *tiêm trong da* áp dụng để thử các loại chất dẻo có tính đàn hồi, đặc biệt là để làm các loại nút và các loại chất dẻo khác.

Phép thử *cấy trong cơ hoặc dưới da* để thử các nguyên liệu chất dẻo dùng để sản xuất các loại đồ đựng hoặc phụ kiện dùng cho các chế phẩm thuốc tiêm, dụng cụ để cấy vào cơ thể hoặc dụng cụ y tế khác.

Mẫu thử là mẫu đồ đựng cần thử hoặc dịch chiết từ mẫu cần thử. Mẫu trắng dùng gồm cùng loại và cùng lượng dung môi đã dùng để chiết mẫu thử, được xử lý trong cùng điều kiện và qui trình như mẫu thử. Mẫu đối chứng âm là mẫu không cho phản ứng trong cùng điều kiện thử nghiệm.

Phân loại chất dẻo

Chất dẻo được phân làm 6 loại (Bảng 17.3.4.3). Sự phân loại dựa trên đáp ứng đối với các phép thử *in vivo* của đồ đựng hoặc dịch chiết từ đồ đựng và theo đường dùng.

Chất dẻo được phân thành 6 loại từ I – VI dựa trên cơ sở các tiêu chí đáp ứng ghi trong Bảng 17.3.4.3. Bảng phân loại này không áp dụng cho các chất dẻo dùng chế tạo đồ đựng thuốc uống hoặc dùng ngoài, hoặc loại có thể được dùng như một phần của công thức thuốc. Bảng này cũng không áp dụng cho các loại cao su tự nhiên là loại thường chỉ thử với dịch chiết bằng thuốc tiêm natri clorid và dầu thực vật.

Những phép thử qui định thường có liên quan trực tiếp tới mục đích sử dụng của đồ đựng. Dung môi chiết lựa chọn là đại diện các chất lỏng trong chế phẩm mà đồ đựng có thể tiếp xúc. Theo bảng phân loại này, nhà sản xuất đồ đựng, nhà sản xuất chất dẻo và người sử dụng dễ dàng trao đổi, thống nhất với nhau các phép thử cần thực hiện đối với đồ đựng thuốc tiêm hoặc các dụng cụ y tế.

Trừ phép thử *cấy ghép*, qui trình chế dịch chiết (chuẩn bị mẫu thử) phụ thuộc vào sự chịu nhiệt của mẫu thử, có 3 mức nhiệt độ tiêu chuẩn là 50 °C, 70 °C và 121 °C. Do vậy, khi phân loại chất dẻo phải ghi chú thêm nhiệt độ để chiết (ví dụ IV-121° là chất dẻo loại 4, chiết ở 121 °C; hoặc I-50° là chất dẻo loại 1 chiết ở 50 °C).

Phép thử *tiêm toàn thân* và *tiêm trong da* được xây dựng để đánh giá đáp ứng sinh học toàn thân và tại chỗ của động vật thí nghiệm với chất dẻo bằng cách tiêm liều đơn dịch chiết của mẫu cần kiểm tra. Phép thử *cấy trong cơ hoặc dưới da* được xây dựng để đánh giá phản ứng của mô sống với chất dẻo bằng cách cấy mẫu cần thử vào mô hoặc dưới da của động vật. Chuẩn bị các mẫu cấy trong điều kiện vô khuẩn là rất quan trọng khi thực hiện phép thử này.

Phép thử áp dụng cho các loại chất dẻo và các polymer khác đúng với trạng thái và điều kiện sử dụng. Nếu các đồ đựng phải rửa hoặc tiệt khuẩn trước khi dùng thì phép thử cũng phải tiến hành trên mẫu đồ đựng đã được xử lý với cùng qui trình rửa và tiệt khuẩn. Các yếu tố như thành phần của mẫu thử, qui trình xử lý và làm sạch, môi trường tiếp xúc, mực in, các chất dính, sự hấp phụ và hấp thụ, khả năng thấm của chất bảo quản, điều kiện bảo quản có thể ảnh hưởng tới sự tương thích của đồ đựng với mục đích sử dụng. Các yếu tố này phải được đánh giá bằng các phép thử khác để đảm bảo đồ đựng phù hợp với mục đích sử dụng.

Chuẩn bị dịch chiết

Nồi hấp: Dùng một nồi hấp có khả năng duy trì nhiệt độ ở 121 °C ± 2 °C, có đồng hồ theo dõi nhiệt độ, áp suất, van xả; Có giá đủ để xếp các mẫu đồ đựng ở trên mức nước trong nồi và có hệ thống nước làm lạnh để làm nguội bình đựng mẫu thử đến khoảng 20 °C (nhưng không thấp hơn) ngay sau khi hấp.

Tủ sấy: Dùng tủ sấy tốt hơn nếu dùng loại tuần hoàn cưỡng bức, có khả năng duy trì nhiệt độ ở 50 °C ± 2 °C hoặc 70 °C ± 2 °C.

Đồ đựng chiết: Dùng các loại đồ đựng như ống nghiệm hoặc ống đựng môi trường nuôi cấy là thủy tinh trung tính (thủy tinh loại I) có nắp xoáy. Nếu dùng các ống đựng môi trường có nắp xoáy phải có miếng lót đàn hồi thích hợp. Bề mặt tiếp xúc của miếng lót phải được bảo vệ hoàn toàn bằng một miếng đệm hình tròn bằng chất liệu rắn, trơ có độ dày 0,05 - 0,075 mm, thường dùng loại nhựa polytetrafluoroethylen (PTFE).

Chuẩn bị dụng cụ: Tất cả dụng cụ thủy tinh cần làm sạch bằng *hỗn hợp acid cromic* hoặc *acid nitric (TT)* nóng, súc rửa kỹ với *nước*, tráng lại bằng *nước cất*. Rửa các dụng cụ để cắt bằng cách thích hợp (ví dụ rửa lần lượt bằng *aceton (TT)* và *dicloromethan*) *(TT)* trước khi dùng để cắt mẫu. Tất cả các dụng cụ khác phải được rửa với chất tẩy rửa thích hợp rồi tráng kỹ bằng *nước* và *nước cất*. Làm khô và tiệt khuẩn các dụng cụ bằng phương pháp thích hợp.

Chú ý: Nếu dùng ethylen oxid để tiệt khuẩn, cần phải để khoảng thời gian đủ để loại khí hoàn toàn.

Dung môi chiết: Lựa chọn dung môi chiết dưới đây, ưu tiên chọn loại dung môi có hoặc gần giống loại có trong chế phẩm sẽ tiếp xúc trực tiếp với đồ đựng chất dẻo cần thử nghiệm.

(a) *Thuốc tiêm natri clorid 0,9 %* (vô khuẩn và không có chất gây sốt).

https://trungtamthuoc.com/

Bảng 17.3.4.3 - Phân loại chất dẻo

Phân loại chất dẻo[1]						Các phép thử cần thực hiện			
I	II	III	IV	V	VI	Nguyên liệu thử	Động vật thí nghiệm	Liều	Qui trình[2]
x	x	x	x	x	x	Dịch chiết mẫu trong *thuốc tiêm natri clorid 0,9 %*	Chuột nhắt	50 ml/kg	(A)-IV
x	x	x	x	x	x	Dịch chiết mẫu trong *thuốc tiêm natri clorid 0,9 %*	Thỏ hoặc chuột lang	0,2 ml cho mỗi vị trí, 10 hoặc 6 vị trí/con	(B)-IC
	x	x	x	x	x	Dịch chiết mẫu trong dung dịch *ethanol* 1/20 trong *thuốc tiêm natri clorid 0,9 %*	Chuột nhắt	50 ml/kg	(A)-IP
	x	x	x	x	x	Dịch chiết mẫu trong dung dịch *ethanol* 1/20 trong *thuốc tiêm natri clorid 0,9 %*	Thỏ hoặc chuột lang	0,2 ml cho mỗi vị trí, 10 hoặc 6 vị trí /con	(B)-IC
		x		x	x	Dịch chiết mẫu trong polyethylen glycol 400	Chuột nhắt	10 g/kg	(A)-IP
				x	x	Dịch chiết mẫu trong polyethylen glycol 400	Thỏ hoặc chuột lang	0,2 ml cho mỗi vị trí, 10 hoặc 6 vị trí /con	(B)-IC
		x	x	x	x	Dịch chiết mẫu trong dầu thực vật	Chuột nhắt	50 ml/kg	(A)-IP
				x	x	Dịch chiết mẫu trong dầu thực vật	Thỏ hoặc chuột lang	0,2 ml cho mỗi vị trí, 10 hoặc 6 vị trí /con	(B)-IC
			x		x	Các miếng mẫu thử để cấy	Thỏ	4 miếng/thỏ (2 thỏ)	C
			x		x	Mẫu thử để cấy	Chuột cống	2 mẫu/chuột (5 chuột)	C

Ghi chú:

(1) Phép thử yêu cầu cho mỗi loại được chỉ ra trên cột thích hợp

(2) Chú thích: (A)-IV: Tiêm toàn thân (tiêm tĩnh mạch); (A)-IP: Tiêm toàn thân (tiêm trong màng bụng); (B)-IC: Tiêm trong da; C: Cấy ghép vào cơ thể sống (trong cơ hoặc dưới da)

(b) Dung dịch ethanol 5 % (tt/tt) trong *thuốc tiêm natri clorid 0,9 %*.

(c) *Polyethylen glycol 400 (TT)*.

(d) Dầu thực vật: Dùng dầu vừng, dầu hạt bông hoặc một loại dầu thích hợp mới tinh chế và phải đạt thêm yêu cầu sau: Dùng 3 thỏ thí nghiệm theo qui định của phép thử tiêm trong da. Tiêm trong da 0,2 ml vào mỗi vị trí, tiêm 10 vị trí trên mỗi thỏ. Quan sát các vị trí tiêm 24 h, 48 h và 72 h sau khi tiêm. Đánh giá mức độ phản ứng quan sát được ở mỗi thời điểm theo Bảng 17.3.4.4. Trên 3 thỏ hoặc chuột lang (30 hoặc 18 vị trí tiêm), ở bất kỳ thời điểm quan sát nào, đáp ứng ban đỏ không được lớn hơn 0,5 và phù nề không được lớn hơn 1,0 và không được có vị trí nào có phản ứng trên mô có đường kính lớn hơn 10 mm. Không nhầm lẫn vết phù nề với vết dầu còn đọng lại ở chỗ tiêm. Phân biệt bằng cách ấn nhẹ ngón tay lên vết, nếu là phù nề thì vết sẽ hơi lõm xuống và bị nhạt màu đi.

(e) Dung môi để pha thuốc (nếu sử dụng)

(f) *Nước để pha thuốc tiêm*

Bảng 17.3.4.4 - Đánh giá phản ứng trên da

Ban đỏ và tạo thành vẩy	Mức độ	Tạo thành phù nề *	Mức độ
Không có ban đỏ	0	Không có phù nề	0
Ban đỏ rất nhẹ (vừa đủ nhận thấy)	1	Phù nề rất nhẹ (vừa đủ nhận thấy)	1
Ban đỏ nhận thấy rõ	2	Phù nề nhẹ (viền phù nề nổi rõ)	2
Ban đỏ vừa đến nặng	3	Phù nề vừa (phù nề cao khoảng 1 mm)	3
Ban đỏ đậm (đỏ thẫm) tới tạo thành vẩy nhẹ (tổn thương sâu)	4	Phù nề nặng (phù nề cao trên 1 mm và lan rộng hơn vùng tiếp xúc)	4

** Không kể những vết nề (cơ học) do mẫu trắng hoặc dịch chiết mà không phải viêm.*

Chuẩn bị mẫu thử:

Phép thử *tiêm toàn thân* và *tiêm trong da* được thực hiện với cùng mẫu dịch chiết, nếu cần thiết có thể chuẩn bị dịch chiết riêng cho mỗi thử nghiệm. Lấy mẫu thử và cắt thành những mảnh nhỏ theo kích thước hướng dẫn trong Bảng 17.3.4.5. Loại bỏ những vật lạ như xơ vải và những mảnh vụn quá nhỏ bằng cách cho mẫu đã cắt vào ống đong thủy

https://trungtamthuoc.com/

tinh loại I, dung tích 100 ml, có nút mài, thêm 70 ml nước để pha thuốc tiêm. Lắc trong khoảng 30 s, gạn bỏ hết nước, làm lại một lần nữa. Với phần mẫu dùng chiết bằng dung môi là dầu thực vật, cần sấy khô mẫu thử ở nhiệt độ không quá 50 °C. Xử lý tương tự với mẫu đối chứng âm.

Ghi chú: Không lau mẫu bằng khăn khô/ẩm hoặc rửa bằng dung môi hữu cơ hoặc chất diện hoạt.

Bảng 17.3.4.5 - Diện tích bề mặt của các mẫu cần lấy để thử

Dạng chất dẻo	Bề dày	Lượng mẫu cho mỗi 20 ml dung môi chiết	Chia nhỏ thành
Màng mỏng hay phiến	< 0,5 mm	Tương đương 120 cm^2 diện tích bề mặt (cả hai mặt)	Những miếng kích thước khoảng 5 cm × 0,3 cm
	Từ 0,5 mm đến 1 mm	Tương đương 60 cm^2 diện tích bề mặt (cả hai mặt)	
Ống	< 0,5 mm (thành ống)	Chiều dài (cm) = 120 (cm^2) / [đường kính trong + đường kính ngoài của ống] (cm)	Những phần kích thước khoảng 5 cm × 0,3 cm
	Từ 0,5 mm đến 1 mm (thành ống)	Chiều dài (cm) = 60 (cm^2) / [đường kính trong + đường kính ngoài của ống] (cm)	
Phiến mỏng, ống hoặc đã tạo khuôn	> 1 mm	Tương đương 60 cm^2 tổng diện tích bề mặt (toàn bộ bề mặt tiếp xúc)	Những miếng kích thước khoảng 5 cm × 0,3 cm
Chất dẻo đàn hồi	> 1 mm	Tương đương với tổng diện tích bề mặt 25 cm^2 (toàn bộ bề mặt tiếp xúc)	Không phân chia

Chiết mẫu thử: Cho lượng mẫu thử đã xử lý đúng yêu cầu vào dụng cụ chiết, thêm 20 ml dung môi chiết. Chuẩn bị như vậy với từng loại dung môi chiết theo yêu cầu phép thử. Song song chuẩn bị một mẫu trắng dùng 20 ml mỗi loại dung môi và xử lý trong cùng điều kiện. Chiết bằng cách hấp trong nồi hấp ở 121 °C trong 60 min hoặc trong tủ ấm ở 70 °C trong 24 h hoặc ở 50 °C trong 72 h, tùy thuộc vào loại chất dẻo đem thử. Thời gian được tính từ khi chất lỏng trong bình chiết đạt đến nhiệt độ qui định.

Khi hết thời gian, làm nguội ngay đến nhiệt độ phòng nhưng không dưới 20 °C, lắc mạnh trong vài phút và gạn ngay mỗi dịch chiết vào một bình khô, vô khuẩn đã chuẩn bị trước. Bảo quản các dịch chiết ở nhiệt độ từ 20 °C đến 30 °C nhưng không dùng để thử nếu để quá 24 h. Chú ý đảm bảo sự tiếp xúc của dung môi với bề mặt của mẫu thử, nhiệt độ và thời gian chiết; các thao tác làm nguội, lắc, gạn phải chuẩn xác và đảm bảo vô khuẩn khi xử lý mẫu cũng như bảo quản dịch chiết.

Ghi chú: Điều kiện chiết không được làm thay đổi trạng thái vật lý của mẫu thử, như làm chảy hoặc làm nóng chảy mẫu thử, dẫn tới làm giảm diện tích bề mặt mẫu thử. Có thể cho phép các mảnh dính nhẹ vào nhau. Nên cho từng mảnh nhỏ đã rửa sạch vào dung môi chiết. Nếu dùng các ống nuôi cấy để chiết với dầu thực vật trong nồi hấp thì phải dán kín mép quanh nút bằng băng dính tốt để ngăn hơi nước không lọt vào trong dịch chiết.

Phép thử tiêm toàn thân

Phép thử dùng để đánh giá đáp ứng toàn thân của chuột nhắt sau khi tiêm dịch chiết mẫu cần thử.

Động vật thí nghiệm: Chuột nhắt trắng khỏe mạnh, cùng nguồn gốc, cân nặng 18 g đến 22 g, chưa dùng vào thí nghiệm nào trước đó. Chuột được cho ăn và uống nước bình thường.

Tiến hành: Chú ý lắc kỹ dịch chiết trước khi lấy liều tiêm để đảm bảo chất chiết được trộn đều. Không lấy các tiểu phân nhìn thấy được để tiêm tĩnh mạch.

Dùng 5 chuột cho một nhóm, mỗi nhóm thử với một dịch chiết của mẫu thử hoặc mẫu trắng. Liều tiêm và đường tiêm theo hướng dẫn ở Bảng 17.3.4.6. Riêng dịch chiết với dung môi polyethylen glycol và mẫu trắng tương ứng cần pha loãng với 4,1 thể tích *thuốc tiêm natri clorid 0,9 %* để được dung dịch có nồng độ khoảng 200 mg polyethylen glycol trong 1 ml.

Bảng 17.3.4.6 - Hướng dẫn phép thử tiêm toàn thân

Dịch chiết hay mẫu trắng	Liều/1 kg cân nặng	Đường tiêm
Thuốc tiêm natri clorid 0,9 %	50 ml	Tĩnh mạch
Dung dịch 5 % (tt/tt) ethanol trong thuốc tiêm natri clorid 0,9 %	50 ml	Tĩnh mạch
Polyethylen glycol 400	10 g	Trong màng bụng
Dung môi pha thuốc (nếu sử dụng)	50 ml	Tĩnh mạch
	50 ml	Trong màng bụng
Dầu thực vật	50 ml	Trong màng bụng

Quan sát tất cả các chuột ngay sau khi tiêm, sau 4 h và ít nhất vào các thời điểm 24 h, 48 h và 72 h sau khi tiêm. Nếu trong thời gian theo dõi không có chuột nào của nhóm tiêm mẫu thử có phản ứng sinh học lớn hơn có ý nghĩa so với nhóm tiêm mẫu trắng thì mẫu thử đạt yêu cầu. Nếu có ≥ 2 chuột bị chết hoặc có ≥ 2 chuột có biểu hiện bất thường như co giật, suy kiệt (nằm bẹp) hoặc có ≥ 3 chuột bị giảm cân (> 2 g) thì mẫu thử không đạt yêu cầu.

Nếu chuột ở nhóm tiêm mẫu thử chỉ có các phản ứng sinh học nhẹ hoặc chỉ có một chuột bị chết hoặc có dấu hiệu

https://trungtamthuoc.com/

phản ứng sinh học đáng kể thì thử lại trên 10 chuột khác. Với lần thử lại, mẫu thử đạt yêu cầu nếu tất cả 10 chuột đều sống và không có biểu hiện sinh học khác đáng kể so với nhóm chứng trong thời gian theo dõi.

Phép thử tiêm trong da

Thử nghiệm này được xây dựng để đánh giá phản ứng tại chỗ sau khi tiêm dịch chiết mẫu thử vào trong da thỏ hoặc chuột lang.

Động vật thí nghiệm: Dùng thỏ hoặc chuột lang khỏe mạnh, có lông dễ cạo sạch (lông đã cắt ngắn) và da không bị tổn thương hoặc bị kích ứng do cọ xát. Trong thời gian theo dõi, tránh tiếp xúc vào những chỗ tiêm trừ khi cần phân biệt giữa nốt phù nề với vết cặn dầu đọng.

Những thỏ trước đó đã dùng cho các phép thử không liên quan như thử chất gây sốt hoặc thỏ đã nghỉ một thời gian sau lần thử trước, có thể dùng vào phép thử này nếu da sạch và không bị tổn thương.

Tiến hành: Vào ngày thí nghiệm, cạo sạch lông ở cả hai bên sống lưng của động vật với diện tích đủ cho thử nghiệm. Tránh gây kích ứng và làm tổn thương cơ học cho da. Dùng máy hút để loại hết lông trên da, nếu cần có thể lau nhẹ da bằng *ethanol loãng* (thường dùng ethanol 70 %) và để khô trước khi tiêm. Mỗi loại dịch chiết cần thử trên 2 con vật, trên mỗi con tiêm dịch chiết một bên và một bên còn lại tiêm mẫu trắng theo hướng dẫn trong Bảng 17.3.4.7. Để tránh lãng phí, trên cùng một động vật có thể tiêm vài loại dịch chiết hoặc dịch chiết của vài mẫu khác nếu kết quả không ảnh hưởng lẫn nhau. Lắc kỹ dịch chiết trước khi lấy để tiêm. Đối với mẫu dịch chiết với *polyethylen glycol 400 (TT)* và mẫu trắng tương ứng, cần pha loãng với 7,4 thể tích *thuốc tiêm natri clorid 0,9 %* để có nồng độ polyethylen glycol khoảng 120 mg trong 1 ml.

Bảng 17.3.4.7 - Hướng dẫn phép thử tiêm trong da

Loại mẫu	Số vị trí (cho mỗi con vật)	Liều cho mỗi vị trí (µl)
Mẫu thử	5	200
Mẫu trắng	5	200

Quan sát các chỗ tiêm để phát hiện phản ứng của mô như ban đỏ, phù nề hoặc hoại tử. Có thể lau nhẹ bằng *ethanol loãng* (thường dùng ethanol 70 %) để dễ quan sát và đánh giá kết quả. Quan sát tất cả các thỏ hoặc chuột thí nghiệm tại các thời điểm 24 h, 48 h và 72 h sau khi tiêm. Đánh giá tất cả các vị trí tiêm của mẫu trắng và mẫu thử theo các mức độ trong Bảng 17.3.4.4.

Trong thời gian theo dõi, nếu cần có thể cạo lại lông để dễ quan sát. Tính điểm ban đỏ và phù nề trung bình cho mẫu trắng và mẫu thử ở mỗi lần chấm điểm (24 h, 48 h và 72 h) cho mỗi con thỏ hoặc chuột lang. Sau 72 h, cộng tất cả các điểm ban đỏ và phù nề cho riêng từng mẫu thử và mẫu trắng.

Chia tổng số điểm của từng mẫu cho 12 (2 con × 3 lần ghi điểm × 2 loại điểm) để xác định điểm trung bình với mỗi mẫu thử và mẫu trắng tương ứng. Phép thử đạt yêu cầu nếu hiệu số giữa điểm trung bình của mẫu thử và mẫu trắng tương ứng nhỏ hơn hoặc bằng 1,0. Nếu ở bất kỳ lần ghi điểm nào đó, điểm phản ứng trung bình của mẫu thử nghi ngờ cao hơn mẫu trắng, làm lại thêm trên 3 con vật khác. Phép thử đạt yêu cầu nếu điểm trung bình giữa mẫu thử và mẫu trắng khác nhau nhỏ hơn hoặc bằng 1,0.

Phép thử cấy trong cơ hoặc dưới da

Phép thử này được xây dựng để đánh giá chất dẻo và các nguyên liệu là polymer khác khi cho tiếp xúc trực tiếp với mô sống. Vấn đề quan trọng là phải chuẩn bị đúng cách các mẫu cấy và tiến hành cấy ghép trong điều kiện vô khuẩn. Thông thường, phép thử cấy trong cơ được thực hiện trên thỏ trắng trưởng thành. Mẫu thử được đặt vào trong một cái kim sau đó cấy vào cơ. Mặc dù hầu hết các nguyên liệu đều thích hợp với phương pháp này, nhưng vẫn có một số mẫu nguyên liệu đồ đựng không thích hợp để cấy trong cơ. Những nguyên liệu có đặc tính vật lý không thích hợp để cấy trong cơ, có thể dùng mô hình cấy dưới da trên chuột cống để thay thế.

Cấy trong cơ thỏ

Chuẩn bị 8 miếng cấy của mẫu thử và 4 miếng của mẫu đối chứng âm là polyethylen tỷ trọng cao chuẩn. Mỗi miếng có kích thước không nhỏ hơn 10 × 1 mm. Các cạnh của miếng cấy phải càng nhẵn càng tốt để tránh gây tổn thương cơ học khi cấy. Dùng kim tiêm dưới da (15-19 gauge) có đầu nhọn và một ống thông (canula) thích hợp để cấy các miếng mẫu thử có kích thước tối thiểu. Trong điều kiện vô khuẩn, khéo léo lồng mỗi miếng cấy vào trong đầu một kim. Tất cả mẫu thử và các dụng cụ đều phải được xử lý thích hợp để đảm bảo vô khuẩn. Chỉ cấy lên bó cơ hai bên cột sống mà không cấy lên bất kỳ mô cơ nào khác.

Chú ý: Nếu mẫu thử hoặc dụng cụ được tiệt khuẩn bằng phương pháp dùng ethylen oxyd thì phải để một khoảng thời gian đủ cho bay hết khí bám xung quanh.

Động vật thí nghiệm: Dùng thỏ trắng trưởng thành, cân nặng không dưới 2,5 kg, có cơ cạnh cột sống đủ rộng để cấy mẫu thử. Gây mê thỏ bằng một thuốc mê thích hợp đến mức độ mê đủ sâu để tránh các cơ chuyển động, như co giật cơ. Nên tham khảo hướng dẫn thí nghiệm trên động vật để thực hiện phép thử này.

Tiến hành: Thực hiện phép thử trong một khu vực sạch. Vào ngày thí nghiệm hoặc khoảng 20 h trước khi thử nghiệm, cạo sạch lông ở 2 bên sườn cạnh cột sống. Hút sạch lông bằng máy hút bụi. Nếu cần, lau nhẹ vùng da bằng *ethanol loãng* (thường dùng ethanol 70 %), và để khô trước khi cấy. Cấy 4 miếng mẫu thử vào một bên cơ cạnh

https://trungtamthuoc.com/

cột sống của mỗi thỏ, các điểm cấy cách khoảng từ 2,5 - 5 cm từ cột sống và song song với cột sống, và mỗi điểm cấy cách nhau khoảng 2,5 cm. Tương tự, cấy 2 miếng mẫu đối chứng âm là polyethylen tỷ trọng cao chuẩn vào bên cơ đối diện qua cột sống của thỏ.

Khi cấy, chọc đầu kim đã có lồng miếng cấy vào giữa bó cơ đến một độ sâu thích hợp, chú ý đưa kim nhẹ nhưng phải dứt khoát. Luồn đầu canula qua đốc kim để giữ miếng cấy lại trong cơ và nhẹ nhàng rút kim ra trước, sau đó rút canula. Nếu thấy một vị trí cấy nào bị chảy máu quá nhiều, cấy thêm một miếng khác để thay thế.

Nuôi giữ thỏ ở điều kiện bình thường trong thời gian ít nhất 120 h. Sau đó gây chết thỏ bằng một lượng thuốc mê quá liều hoặc bằng cách thích hợp. Cắt bộc lộ mô gần các vị trí cấy, để một khoảng thời gian cho mô cắt chảy hết máu. Quan sát cẩn thận mô xung quanh vị trí miếng cấy. Có thể dùng một kính lúp phóng đại và ánh sáng trợ giúp để quan sát cho rõ hơn. Quan sát vị trí cấy mẫu thử, mẫu đối chứng xem có bị chảy máu, hoại tử, biến màu và nhiễm vi sinh vật không, ghi kết quả.

Nếu có sự tạo thành khoang hình "nang" hay "kén" bao quanh miếng cấy, đo kích thước của nang, bằng cách xác định độ rộng của nang (khoảng cách từ cạnh mặt ngoài của miếng cấy tới đường viền của nang) dùng thước đo chính xác tới 0,1 mm. Chấm điểm theo Bảng 17.3.4.8.

Bảng 17.3.4.8 - Đánh giá đáp ứng tạo nang trong phép thử cấy ghép

Chiều rộng của nang	Điểm
Không tạo nang	0
Đến 0,5 mm	1
0,6 - 1,0 mm	2
1,1 - 2,0 mm	3
Lớn hơn 2,0 mm	4

Tính điểm trung bình cho mẫu thử và mẫu đối chứng. Mẫu thử nghiệm đạt yêu cầu phép thử nếu hiệu số điểm trung bình của mẫu thử và mẫu đối chứng không lớn hơn 1,0 hoặc nếu hiệu số điểm trung bình của mẫu thử và mẫu đối chứng của hơn 1 vị trí trong 4 vị trí cấy ở mỗi con vật không quá 1,0.

Cấy dưới da chuột cống

Chuẩn bị 10 miếng cấy mẫu thử và 10 miếng mẫu đối chứng âm, kích thước tương tự nhau, ví dụ miếng hình tròn có đường kính khoảng 10 - 12 mm, dày khoảng 0,3 - 1,0 mm. Các cạnh của miếng cấy phải càng nhẵn càng tốt để tránh gây tổn thương thêm khi cấy.

Động vật thí nghiệm: Chuột cống trắng khoẻ mạnh, vào thời điểm thí nghiệm cân nặng khoảng 225 - 350 g.

Tiến hành: Vào ngày thí nghiệm hoặc khoảng 20 h trước khi tiến hành, cạo sạch lông ở 2 bên sườn cạnh cột sống. Hút sạch lông bằng máy hút bụi.

Thực hiện phép thử trong một khu vực sạch. Gây mê 5 con chuột bằng một thuốc mê thích hợp đến mức độ mê đủ sâu để có thể thực hành thí nghiệm. Lau sạch vùng da bằng dung dịch povidone-iodin. Rạch 2 đường (dài khoảng 1 cm) qua da trên lưng ở khoảng giữa đầu và đuôi chuột bằng dụng cụ vô khuẩn. Dùng que phẫu tích (spatule) nhẹ nhàng tách lớp mô liên kết nối giữa da và cơ để tạo thành một hốc (hay túi) ở dưới da (đáy của hốc xấp xỉ khoảng 20 mm tính từ đường cấy). Cho mỗi miếng cấy vô khuẩn đã chuẩn bị vào mỗi hốc và khâu kín. Cấy 2 miếng mẫu thử và 2 miếng mẫu đối chứng vào mỗi chuột.

Nuôi giữ chuột trong điều kiện tiêu chuẩn trong thời gian ít nhất 7 ngày. Sau đó giết chuột bằng cách dùng CO_2 để giảm oxy hít vào hoặc bằng một lượng thuốc mê quá liều hoặc bằng cách thích hợp. Để một khoảng thời gian đủ cho mô bị cắt không chảy máu. Cắt lớp da trên lưng quanh vị trí cấy. Quan sát cẩn thận vùng mô xung quanh vị trí miếng cấy. Cắt đôi miếng cấy để có thể quan sát mô tiếp xúc trực tiếp với mẫu thử. Có thể dùng kính lúp phóng đại và thêm nguồn sáng để quan sát cho rõ hơn.

Quan sát vùng mô xung quanh vị trí miếng cấy mẫu thử và mẫu đối chứng xem có bị chảy máu, hoại tử, biến màu hoặc nhiễm vi sinh vật không, ghi kết quả. Nếu có sự tạo thành khoang hình "nang" hoặc "kén" bao quanh miếng cấy, đo chiều rộng của nang từ miếng cấy đến mép ngoài của nang chính xác đến 0,1 mm. Chấm điểm theo Bảng 17.3.4.8.

Tính điểm chiều rộng trung bình của mẫu thử và mẫu đối chứng. Mẫu thử nghiệm đạt yêu cầu của phép thử nếu hiệu số điểm trung bình của mẫu thử và mẫu đối chứng không quá 1,0.

Độc tính bất thường

Mẫu thử phải đạt phép thử độc tính bất thường, tiến hành như qui định chung tại Phụ lục 13.5, thử bằng cách tiêm dịch chiết cho chuột nhắt, quan sát chuột trong 48 h.

17.4 DỤNG CỤ TIÊM TRUYỀN ĐÃ TIỆT KHUẨN (BỘ DÂY TRUYỀN DỊCH)

Dụng cụ tiêm truyền (bộ dây truyền dịch) dùng để dẫn các chế phẩm như thuốc tiêm thể tích lớn, máu và các chế phẩm từ máu vào cơ thể qua đường tĩnh mạch hoặc đường khác thích hợp trong điều trị và dinh dưỡng.

Cấu tạo

Bộ dây truyền dịch có phần chính là một ống dẫn hình trụ bằng chất dẻo gắn chặt với các bộ phận khác gồm: Kim chọc nút chai, bầu đếm giọt, màng lọc máu, khóa (bộ phận điều chỉnh lưu lượng chảy), kim tiêm, màng lọc không khí. Bộ dụng cụ này được sản xuất với các kích cỡ khác nhau theo yêu cầu của trị liệu.

https://trungtamthuoc.com/

Nguyên liệu và thiết kế sản xuất

Nguyên liệu dùng để chế tạo ra bộ dây truyền dịch thường gồm nhựa dẻo như polyvinyl clorid (PVC), ethylenvinyl acetat (EVA) và kim loại không gỉ. Những nguyên liệu này phải là loại dùng cho y tế. Nguyên liệu dùng làm ống dẫn, bầu đếm giọt phải là loại trong suốt. Việc chọn nguyên liệu cho sản phẩm phải không ảnh hưởng tới chất lượng của dịch được dẫn truyền, đặc biệt không tác động đến các thành phần của máu, cũng như đảm bảo an toàn trong khi dùng. Bộ dây truyền dịch được sản xuất theo các qui định thực hành tốt sản xuất dụng cụ y tế và các qui định riêng của từng quốc gia.

Tất cả các phần của bộ dây truyền dịch đều có thể tiếp xúc với máu, chế phẩm máu hay thuốc tiêm truyền nên phải vô khuẩn và không có chất gây sốt. Mỗi bộ được đóng gói trong đồ đựng riêng để duy trì độ vô khuẩn và chỉ dùng một lần, không được tiệt trùng để dùng lại.

Các phép thử áp dụng cho dụng cụ tiêm truyền

Bộ dây truyền dịch đã tiệt khuẩn, đóng gói đúng qui định phải đáp ứng các phép thử sau:

Chuẩn bị dung dịch thử nghiệm (dung dịch S): Thiết lập một hệ thống quay vòng khép kín gồm 3 bộ dây truyền dịch (được nối liền với nhau) và một bình thủy tinh borosilicat dung tích 300 ml. Lắp nối bình với một bộ phận có thể cấp nhiệt và duy trì nhiệt độ chất lỏng chứa trong bình ở khoảng 37 °C ± 1 °C. Cho 250 ml nước để pha thuốc tiêm đã làm ấm đến 37 °C ± 1 °C vào bình và cho nước lưu thông trong hệ thống qua các bộ dây theo chiều sẽ được dùng để truyền dịch làm thành một vòng khép kín (nước từ bình - qua dây - trở lại bình) trong 2 h với tốc độ khoảng 1 L/h. Trong quá trình chiết tuần hoàn có thể dùng một bơm kiểu nhu động thích hợp để đẩy nước lưu thông dễ dàng, nhưng không ảnh hưởng tới kết quả các phép thử sau đó. Thu toàn bộ dịch chiết và để nguội (dán nhãn dung dịch S).

Độ trong và màu sắc dung dịch

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

Độ hấp thụ ánh sáng

Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch S trong khoảng từ 230 nm đến 250 nm phải không lớn hơn 0,30 và trong khoảng từ 251 nm đến 360 nm phải không lớn hơn 0,15.

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 25 ml dung dịch S, thêm 0,15 ml dung dịch chỉ thị chứa 0,1 % *xanh bromothymol (TT),* 0,02 % *đỏ methyl (TT)* và 0,2 % *phenolphtalein (TT)* trong *ethanol 96 % (TT)*. Màu của dung dịch phải chuyển sang xanh lam khi thêm không quá 0,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*.

Lấy 25 ml dung dịch S, thêm 0,2 ml *dung dịch da cam methyl (TT)*. Dung dịch phải bắt đầu chuyển màu khi thêm không quá 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*.

Cắn không bay hơi

Bốc hơi 50 ml dung dịch S đến khô trên cách thủy và sấy đến khối lượng không đổi ở 100 °C đến 105 °C. Song song làm mẫu trắng với 50 ml *nước để pha thuốc tiêm*. Chênh lệch lượng cắn thu được của mẫu thử so với mẫu trắng không lớn hơn 1,5 mg.

Chất khử

Phép thử này được tiến hành trong vòng 4 h từ khi chuẩn bị dung dịch S. Lấy 20 ml dung dịch S, thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)*, 20 ml *dung dịch kali permanganat 0,01 N (CĐ)*. Đun sôi 3 min, sau đó làm nguội nhanh. Thêm 1 g *kali iodid (TT),* chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ),* dùng 0,25 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* làm chỉ thị. Song song làm mẫu trắng với 20 ml *nước để pha thuốc tiêm*. Lượng *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ)* dùng cho mẫu thử không lớn hơn quá 2,0 ml so với lượng dùng cho mẫu trắng.

Tiểu phân lạ

Đóng đầy dung dịch *natri lauryl sulfat 0,01 % (TT)* đã được lọc trước qua phễu thủy tinh xốp với đường kính lỗ lọc khoảng 10 µm đến 16 µm và làm nóng đến 37 °C vào bộ dây truyền dịch qua đường vào thông thường. Thu chất lỏng từ đường ra của bộ dây và quan sát. Chất lỏng phải trong suốt và thực tế không có các tiểu phân hoặc sợi khi quan sát bằng mắt thường (coi các tiểu phân hoặc sợi với đường kính bằng hoặc lớn hơn 50 µm là có thể quan sát được bằng mắt thường).

Tốc độ dòng chảy

Đặt đầu vào của một bộ dây truyền dịch ở độ cao 1 m so với đoạn ống nằm ngang. Cho 50 ml một dung dịch có độ nhớt bằng 3 mPa·s (*dung dịch polyethylen glycol 4000 3,3 % (TT)* ở 20 °C là thích hợp) chảy qua bộ dây với khóa để ở trạng thái mở hoàn toàn. Thời gian chảy hết lượng dung dịch thử nghiệm phải không quá 90 s.

Đồ bền áp lực

Bịt kín một đầu của bộ dây truyền dịch, kể cả ống thông khí (nếu có). Mở các khóa. Nối đầu kia của bộ dây với đầu ra của máy nén khí có bộ phận điều áp. Nhúng chìm một bộ dây vào một thùng nước ở 20 °C đến 23 °C. Nén khí vào dây với áp suất 100 kPa trong 1 min. Không được có bọt khí thoát ra từ bộ dây.

Độ trong của dây truyền dịch

Hỗn dịch đối chiếu: Pha loãng hỗn dịch đục gốc (Phụ lục 9.2) với *nước* 8 lần để thử các bộ dây truyền dịch có đường kính ngoài của ống dẫn nhỏ hơn 5 mm; pha loãng hỗn dịch đục gốc (Phụ lục 9.2) với *nước* 16 lần để thử các bộ dây truyền dịch có đường kính ngoài của ống dẫn bằng hoặc lớn hơn 5 mm.

Cho hỗn dịch đối chiếu thu được chạy qua bộ dây cần thử. Độ đục và các bọt khí của hỗn dịch đối chiếu khi chảy qua

https://trungtamthuoc.com/

bộ dây phải được nhận biết rõ bằng mắt thường khi so sánh với bộ dây khác cùng lô đã đóng đầy *nước*.

Thử vô khuẩn

Tiến hành phép thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7) với các chỉ dẫn thêm sau:

Nếu bộ dây truyền dịch qui định chỉ có mặt trong là vô khuẩn: Cho 50 ml dung dịch đệm pepton-natri clorid pH 7,0 (được chuẩn bị theo chỉ dẫn ở Phụ lục 13.6) chảy qua bộ dây truyền dịch và thu lấy toàn bộ lượng dung dịch này để thử. Tiến hành thử theo phương pháp màng lọc.

Nếu bộ dây truyền dịch qui định cả mặt trong và mặt ngoài đều vô khuẩn: Mở đồ bao gói bằng các dụng cụ tiệt khuẩn trong điều kiện vô khuẩn. Nếu dùng phương pháp màng lọc để thử: Đặt bộ dây vào một đồ đựng vô khuẩn thích hợp có chứa sẵn một lượng dung dịch đệm pepton-natri clorid pH 7,0 đủ để làm ngập bộ dây và ngâm rửa bộ dây trong 10 min. Nếu dùng phương pháp cấy trực tiếp để thử: Đặt cả bộ dây vào trong một đồ đựng vô khuẩn thích hợp có chứa sẵn một lượng môi trường nuôi cấy đủ để ngâm chìm toàn bộ dây đem thử.

Bộ dây truyền dịch phải vô khuẩn.

Chất gây sốt

Nối kết liên tiếp 5 bộ dây truyền dịch với nhau. Cho chảy qua hệ thống này 250 ml dung dịch natri clorid 0,9 % vô khuẩn, không có chất gây sốt với tốc độ chảy không quá 10 ml/min. Thu lấy dịch rửa vào một đồ đựng không có chất gây sốt, dung dịch thu được để tiến hành thử chất gây sốt với liều 10 ml/kg thể trọng thỏ (Phụ lục 13.4).

Bộ dây truyền dịch không được chứa chất gây sốt.

Ethylen oxyd

Nếu trên nhãn có ghi là bộ dây truyền dịch được tiệt khuẩn bằng ethylen oxyd thì dư lượng chất này không vượt quá 0,001 % (kl/kl).

Tiến hành theo phương pháp sắc ký khí tiêm pha hơi (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Lấy bộ dây truyền dịch ra khỏi đồ bao gói và cân. Cắt dây thành từng đoạn dài không quá 1 cm và cho vào một lọ (hoặc bình) thủy tinh nút mài dung tích 250 ml đến 500 ml đã chứa sẵn 150 ml *dimethylacetamid (TT)*. Nút lọ lại bằng một nút thích hợp và buộc nút thật chắc chắn. Đặt lọ trong một tủ sấy ở 69 °C đến 71 °C trong 16 h. Dùng khí nóng thu được từ lọ để tiêm vào cột sắc ký.

Dung dịch chuẩn gốc: Tiến hành trong tủ hốt như sau: Chuyển 50 ml *dimethylacetamid (TT)* vào một lọ (hoặc bình) thủy tinh nút mài 50 ml, nút lọ lại và buộc nút chắc chắn. Cân khối lượng lọ (chính xác đến 0,1 mg). Làm đầy một bơm tiêm (bằng polyethylen hoặc polypropylen) có dung tích 50 ml với khí *ethylen oxyd (TT)*. Giữ cho khí tiếp xúc với mặt trong của bơm tiêm khoảng 3 min rồi đẩy hết khí ra khỏi bơm tiêm. Làm đầy lại bơm tiêm với 50 ml khí *ethylen oxyd (TT)* khác. Lắp một kim tiêm (loại dùng tiêm dưới da) vào bơm tiêm, đẩy bớt khí ra khỏi bơm tiêm đến khi thể tích khí trong bơm tiêm còn 25 ml. Tiêm từ từ lượng khí trong bơm tiêm này vào lọ đã chuẩn bị ở trên. Lắc nhẹ nhàng, tránh không cho kim tiêm tiếp xúc với dimethylacetamid trong lọ. Cân lại lọ. Sự tăng khối lượng lọ chính là lượng khí ethylen oxyd đã được hòa tan. Từ sự tăng khối lượng này (khoảng 45 mg đến 60 mg), tính toán nồng độ chính xác của dung dịch khí ethylen oxyd trong dimethylacetamid (khoảng 1 g/L).

Pha các dung dịch chuẩn từ 1 đến 7: Chuẩn bị 7 lọ (cùng loại như đã dùng để chuẩn bị dung dịch thử), đánh số từ 1 đến 7, trong mỗi lọ đã chứa sẵn 150 ml *dimethylacetamid (TT)*. Lần lượt cho vào các lọ, theo thứ tự từ 1 đến 7, các thể tích chính xác dung dịch chuẩn gốc sau: 0 ml; 0,05 ml; 0,10 ml; 0,20 ml; 0,50 ml; 1,00 ml và 2,00 ml (tương ứng với khoảng 0 µg; 50 µg; 100 µg; 200 µg; 500 µg; 1000 µg và 2000 µg ethylen oxyd). Đậy nút các lọ và buộc nút vào cổ lọ cho thật chắc chắn. Đặt các lọ trong tủ sấy ở 69 °C đến 71 °C trong 16 h. Dùng khí nóng thu được từ các lọ để tiêm vào cột.

Điều kiện sắc ký

Cột thép không gỉ (1,5 m × 6,4 mm) nhồi pha tĩnh diatomit silan hóa được tẩm 30 % (kl/kl) *polyethylen glycol 1500*.

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí (TT)* với tốc độ dòng 20 ml/min.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ vận hành: Cột ở 40 °C; buồng tiêm ở 100 °C; detector ở 150 °C.

Cách tiến hành:

Xây dựng đường chuẩn: Lần lượt tiêm riêng biệt 1 ml khí nóng thu được từ các lọ đựng dung dịch chuẩn từ 1 đến 7 vào cột sắc ký và xây dựng đường chuẩn từ chiều cao của các pic đáp ứng thu được và lượng ethylen oxyd có trong mỗi lọ tương ứng.

Tiêm 1 ml khí nóng thu được từ lọ đựng dung dịch thử. Dựa vào chiều cao của pic đáp ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử và căn cứ vào đường chuẩn đã xây dựng ở trên, tính ra lượng ethylen oxyd có trong mẫu thử.

Cần kiểm tra để đảm bảo rằng không có sự ảnh hưởng của các pic khác lên pic của ethylen oxyd bằng một trong hai cách sau: 1) Tiến hành sắc ký một dung dịch được chuẩn bị như dung dịch thử qui định ở trên, nhưng thay bộ dây truyền dịch cần thử bằng một bộ dây chưa được tiệt khuẩn; 2) Tiến hành qui trình sắc ký theo qui định ở trên, nhưng dùng cột thép không gỉ (3 m × 3,2 mm) nhồi diatomit silan hóa được tẩm 20 % (kl/kl) *triscyanoethoxypropan*, duy trì ở nhiệt độ cột 60 °C.

Đóng gói, bảo quản

Mỗi bộ dây truyền dịch được đóng trong đồ đựng kín thích hợp, duy trì được trạng thái vô khuẩn. Dán nhãn đáp ứng

https://trungtamthuoc.com/

quy cách và ghi rõ kỹ thuật vô khuẩn trong sản xuất.
Bảo quản nơi khô ráo, mát và tránh va chạm.

Các phép thử kiểm tra nguyên liệu làm dụng cụ tiêm truyền

Các phép thử để kiểm tra mỗi loại nguyên liệu làm dụng cụ tiêm truyền được qui định tại Phụ lục 17.9.

17.5 NÚT CAO SU DÙNG CHO ĐỒ ĐỰNG THUỐC TIÊM VÀ THUỐC TIÊM TRUYỀN

Nút cao su dùng cho đồ đựng các chế phẩm thuốc tiêm nước, bột, hay bột đông khô là những chất đàn hồi được làm từ các nguyên liệu thu được bằng cách lưu hóa các chất hữu cơ cao phân tử, có nguồn gốc thiên nhiên hay tổng hợp, với các chất phụ gia thích hợp (chất lưu hóa, chất tăng tốc độ lưu hóa, chất ổn định, chất màu).
Các loại nút cao su gồm: Nút chai, lọ; gioăng và nút cho cartridge, mũ che các đầu nối, nút cho pít tông của xy lanh. Việc lựa chọn các thành phần chính và các chất phụ gia khác nhau phụ thuộc vào các đặc tính cần thiết cho sản phẩm trong đồ đựng. Các chỉ tiêu chất lượng áp dụng cho các nút cao su được làm hoàn toàn bằng cao su, nút được bọc, nút hai lớp và nút được bôi trơn. Nút được bọc bao gồm một khối cao su, mang trên toàn bộ hoặc một phần bề mặt của nút một lớp polymer khác. Nút hai lớp bao gồm 2 lớp cao su khác nhau, lớp có độ tinh khiết hóa học cao hơn được tiếp xúc với chế phẩm thuốc, lớp còn lại có độ đàn hồi cao hơn để cải thiện khả năng tự đóng kín và chống phân mảnh của nút. Nút cao su được bôi trơn là nút được xử lý bằng dầu silicon hoặc các chất bôi trơn khác.
Nút cao su được dùng cho các chế phẩm thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền khác nhau, đòi hỏi nút có những đặc tính khác nhau. Việc lựa chọn nút cao su cho một chế phẩm thuốc cần đảm bảo để trong quá trình tiếp xúc trực tiếp với thuốc, nút cao su không hấp phụ các thành phần của thuốc, cũng như không đưa (giải phóng) tạp chất vào thuốc, với mức có thể làm biến đổi chất lượng thuốc hoặc gây độc hại. Nút cao su phải có khả năng ngăn các chất xâm nhập vào thuốc làm ảnh hưởng đến chất lượng thuốc, có độ đàn hồi tốt, đảm bảo nút chặt khít miệng chai, lọ, cho phép kim tiêm xuyên qua mà không rơi ra các mảnh vụn cao su, khi rút kim ra lỗ thủng phải tự bít kín ngay để không gây ô nhiễm thuốc, nút phải duy trì tính ổn định trong suốt thời gian bảo quản và sử dụng. Nút cao su phải không gây tương kỵ với thuốc chứa bên trong.
Nút cao su có thể được phân thành 2 loại:
Loại I: Đáp ứng được các yêu cầu nghiêm ngặt nhất và được ưa dùng.
Loại II: Là loại có các tính chất cơ học phù hợp cho các trường hợp sử dụng đặc biệt (ví dụ như loại dùng cho đồ đựng nhiều liều, chọc nút nhiều lần), do cấu tạo thành phần hoá học mà nút loại II không thể đáp ứng được các yêu cầu nghiêm ngặt như loại I.
Nhà sản xuất dược phẩm phải yêu cầu nhà cung cấp đồ đựng đảm bảo không thay đổi thành phần của đồ đựng sẽ cung cấp so với đồ đựng được thử nghiệm đánh giá về tính tương hợp với sản phẩm. Nếu nhà cung cấp đồ đựng thông báo có thay đổi thành phần sản xuất đồ đựng thì phải thực hiện đánh giá nguy cơ bằng cách lặp lại toàn bộ hoặc một phần các thử nghiệm đánh giá tính tương hợp, phụ thuộc vào sự thay đổi.
Nút cao su được rửa sạch và có thể được tiệt khuẩn trước khi dùng.

Tính chất

Nút cao su có tính chất đàn hồi, trong mờ hoặc đục mờ, màu phụ thuộc vào thành phần các chất phụ gia có trong nút. Nút phải đồng nhất và không có bavia và các vật lạ ngẫu nhiên như sợi, tiểu phân lạ hay mảnh vụn cao su. Nút cao su phải không tan trong tetrahydrofuran nhưng có thể xảy ra sự trương nở thuận nghịch đáng kể.

Định tính

Các chỉ tiêu định tính sau đây không nhằm mục đích định tính loại cao su được sử dụng để làm nút đồ đựng mà chỉ nhằm phân biệt giữa nút đồ đựng được làm từ cao su với nút từ cao su silicon hoặc từ các chất dẻo khác. Những phép thử định tính khác có thể được thực hiện với mục đích phát hiện sự khác biệt giữa lô sản xuất so với lô đã dùng trong phép thử tính tương hợp.
Một hoặc nhiều phương pháp phân tích có thể được áp dụng cho mục đích này như: Xác định tỷ trọng tương đối, tro sulfat, hàm lượng lưu huỳnh, sắc ký lớp mỏng dịch chiết, phổ hấp thụ tử ngoại của dịch chiết, phổ hấp thụ hồng ngoại của sản phẩm phân hủy bởi nhiệt hoặc đo phổ hồng ngoại bằng phản xạ toàn phần suy giảm.
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2). Dùng máy quang phổ hồng ngoại chuyển dạng Fourier (FTIR). Ghi phổ bằng phản xạ toàn phần suy giảm (ATR).
Nếu cần thiết, cắt mẫu cần kiểm tra theo chiều dọc và kiểm tra mặt cắt. Đối với nút được bọc, nút hai lớp hoặc nút được bôi trơn, thực hiện phép thử cho từng phần khác nhau của nút. Không thực hiện yêu cầu này đối với dầu silicon được sử dụng để bôi trơn. Định tính dầu siliocon được thực hiện trước khi đo phổ hồng ngoại mẫu nút được kiểm tra.
So sánh phổ thu được với phổ của mẫu điển hình (mẫu tham chiếu). Nếu không thể ghi phổ ATR trực tiếp trên bề mặt (với loại nút nhuộm đen bằng than), làm nóng một lượng thích hợp (1 - 2 g) mẫu nút cần kiểm tra trong ống nghiệm chịu nhiệt trên ngọn lửa để làm khô mẫu và tiếp tục đun đến khi hơi của sản phẩm nhiệt phân ngưng tụ ở gần miệng ống nghiệm. Đo phổ ATR của sản phẩm phân

https://trungtamthuoc.com/

hủy và so sánh phổ thu được với phổ của sản phẩm phân hủy của mẫu tham chiếu được thực hiện theo cách thức tương tự.

B. Tro toàn phần (Phụ lục 9.8, phương pháp 2).

Nếu mẫu nút cần kiểm tra không cần phải tiệt trùng ẩm thì không cần làm khô ở 100 - 105 °C. Xác định hàm lượng phần trăm tro toàn phần của mẫu cần kiểm tra và so sánh với hàm lượng tro toàn phần của mẫu điển hình (A_0). Giới hạn chỉ tiêu tro toàn phần của mẫu cần kiểm tra phải trong phạm vi qui định trong Bảng 17.5.1, phụ thuộc vào hàm lượng tro toàn phần của mẫu điển hình hoặc phải nằm trong phạm vi được qui định cho một loại cao su.

Bảng 17.5.1 - Giới hạn tro toàn phần

Hàm lượng tro toàn phần của mẫu điển hình, A_0 (%)	Giới hạn đối với tro toàn phần của mẫu cần kiểm tra
$A_0 \leq 5,0$	(A_0 - 0,75) đến (A_0 + 0,75)
$5,0 < A_0 \leq 10$	(A_0 - 1,0) đến (A_0 + 1,0)
$A_0 > 10$	(A_0 - 2,0) đến (A_0 + 2,0)

Sử dụng chén nung là silica hay platin được chỉ ra trong chuyên luận chung. Chén sứ cũng có thể được sử dụng. Có thể nung mẫu bằng lò vi sóng thay cho lò nung.

Các phép thử đối với dịch chiết

Dung dịch S

Lấy một số nút cao su nguyên vẹn tương ứng với diện tích bề mặt khoảng 100 cm^2 cho vào bình thủy tinh miệng rộng (thủy tinh loại I), thêm 200 ml *nước* và cân. Đậy miệng bình bằng 01 cốc thủy tinh borosilicat. Cho vào nồi hấp và gia nhiệt, đảm bảo nhiệt độ đạt được 121 °C ± 2 °C trong thời gian từ 20 min đến 30 min và duy trì ở nhiệt độ này trong 30 min. Để nguội đến nhiệt độ phòng trong khoảng 30 min. Cân và bù *nước* để bằng khối lượng ban đầu. Lắc đều và gạn ngay lấy phần dung dịch được dung dịch S. Lắc dung dịch S trước khi thực hiện mỗi phép thử. Nếu sử dụng một bình thủy tinh (thủy tinh loại I) có nút đậy chặt thay cho bình thủy tinh miệng rộng đậy bằng cốc thủy tinh thì không cần thiết phải bù nước để được khối lượng ban đầu.

Mẫu trắng:

Thực hiện theo cách tương tự và trong cùng điều kiện như khi chuẩn bị mẫu thử, sử dụng 200 mL *nước* thay cho mẫu thử.

Độ trong và màu sắc

Dung dịch S không được có màu đậm hơn màu của dung dịch VL_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2). Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (với nút loại I) và hỗn dịch đối chiếu III (với nút loại II) (Phụ lục 9.2). Trong trường hợp đo độ đục thì giới hạn của nút loại I là 6 NTU và của nút loại II là 18 NTU.

Giới hạn acid - kiềm

Cho 20 ml dung dịch S vào bình nón, thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT_1)* và tiến hành chuẩn độ. Song song tiến hành với mẫu trắng. Dung dịch phải chuyển sang màu xanh lam khi thêm không quá 0,3 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* hoặc dung dịch phải chuyển sang màu vàng khi thêm không quá 0,8 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*. Nếu sau khi thêm chỉ thị, dung dịch thu được có màu xanh lục thì đã ở trạng thái trung tính và không cần sự chuẩn độ như trên.

Độ hấp thụ ánh sáng

Thực hiện phép thử trong vòng 5 h sau khi chuẩn bị dung dịch S. Lọc dung dịch S qua màng lọc 0,45 µm, bỏ vài mililít dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ của dịch lọc thu được (Phụ lục 4.1) trong khoảng bước sóng 220 nm đến 360 nm. Sử dụng mẫu trắng trong mục Dung dịch S làm mẫu trắng trong phép đo. Độ hấp thụ ánh sáng không được vượt quá 0,2 (nút loại I) và 0,4 (nút loại II).

Kim loại nặng

Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Dùng 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.

Chất khử

Thực hiện phép thử trong vòng 4 h sau khi chuẩn bị dung dịch S. Lấy 20,0 ml dung dịch S, thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* và 20,0 ml *dung dịch kali permanganat 0,01 N (CĐ)*. Đun sôi 3 min. Làm nguội. Thêm 1 g *kali iodid (TT)* và chuẩn độ ngay bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ)*, dùng 0,25 ml dung dịch hồ tinh bột làm chỉ thị. Tiến hành song song với 20,0 ml mẫu trắng.

Chênh lệch thể tích *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ)* sử dụng cho mẫu thử và mẫu trắng không được vượt quá 3,0 ml (với nút loại I) và 7,0 ml (với nút loại II).

Cắn sau khi bay hơi

Làm bay hơi trên cách thủy 50,0 ml dung dịch S đến khô, sấy cắn ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Lượng cắn thu được không được quá 2,0 mg (với nút loại I) và 4 mg (với nút loại II).

Giới hạn amoni

Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.1).

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 14 ml với *nước* và tiến hành thử theo phương pháp A.

Kẽm

Không được quá 5 µg kẽm trong 1 ml dung dịch S.

Xác định bằng phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch S. Nếu kết quả nằm ngoài phạm vi được hiệu chuẩn thì pha loãng 10,0 ml dung dịch S trong bình định mức thích hợp bằng *dung dịch acid*

https://trungtamthuoc.com/

hydrocloric 0,1 M (TT).
Dãy dung dịch chuẩn: Chuẩn bị dãy dung dịch chuẩn bằng cách pha loãng *dung dịch kẽm mẫu 10 phần triệu Zn (TT)* với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.
Bước sóng: 213,9 nm.
Nguồn sáng: Đèn cathod rỗng kẽm.
Ngọn lửa: Không khí - acetylen.

Sulfid dễ bay hơi

Cho nút (có thể cắt nếu cần) với tổng diện tích bề mặt 20 $cm^2 \pm 2$ cm^2 vào bình nón dung tích 100 ml và thêm 50 ml dung dịch *acid citric monohydrat (TT)* 2 %. Đặt giấy tẩm chì acetat lên trên miệng bình và giữ giấy bằng cách úp một cốc thuỷ tinh lên trên. Hấp ở 121 °C ± 2 °C trong 30 min, vết màu đen hiện lên trên giấy không được đậm hơn màu của mẫu chuẩn được chuẩn bị trong cùng thời gian và điều kiện như mẫu thử bằng cách trộn đều 50 ml dung dịch *acid citric monohydrat (TT)* 2 % và 5,0 ml dung dịch *natri sulfid (TT)* 0,0308 g/L mới pha.

Phép thử Khả năng cho đâm xuyên của nút, Độ bền của nút khi đâm kim, Khả năng tự bịt kín lỗ kim đâm

– Thực hiện trên các nút còn nguyên vẹn.
– Xử lý nút như đã mô tả ở phần chuẩn bị dung dịch S, sau đó để khô. Khi tiến hành 3 phép thử này, mỗi lần thử trên một nút dùng một kim tiêm dưới da mới; kim tiêm được bôi trơn có mũi kim vát dài (góc vát 12° ± 2°) với đường kính ngoài 0,8 mm, đầu kim vuông góc với bề mặt nút, dùng lực xuyên kim qua các nút mà không xoay kim.

Khả năng cho đâm xuyên của nút

Cho *nước* theo đúng thể tích danh định vào 10 chai. Đậy chai bằng nút cần kiểm tra. Đóng nắp nhôm bên ngoài. Lực cần thiết cho mỗi lần đâm xuyên, được xác định với độ chính xác ± 0,25 N, không lớn hơn 10 N cho mỗi nút.

Độ bền của nút khi đâm kim

Nút dùng cho đồ đựng thuốc tiêm dạng lỏng: Lấy 12 chai sạch. Cho vào mỗi chai một lượng nước ít hơn 4 ml so với thể tích danh định.
Nút dùng cho đồ đựng thuốc tiêm dạng lỏng: Lấy 12 chai đã rửa sạch, sấy khô. Cho vào mỗi chai một lượng nước ít hơn 4 ml so với thể tích danh định. Đậy chai bằng nút cần kiểm tra. Đóng nắp nhôm bên ngoài và để yên trong 16 h.
Nút dùng cho đồ đựng thuốc tiêm dạng bột khô: Lấy 12 chai, đậy chai bằng nút cần kiểm tra.
Dùng kim tiêm dưới da gắn vào một bơm tiêm sạch. Đâm kim xuyên qua nút chai, bơm vào chai 1 ml nước và hút ra 1 ml không khí. Tiến hành 4 lần trên mỗi nút chai, mỗi lần đâm ở một vị trí khác nhau. Mỗi kim chỉ sử dụng cho một nút. Nếu kim bị cùn phải thay kim mới. Lọc nước ở trong chai qua màng có lỗ lọc khoảng 0,5 µm. Đếm các mảnh cao su có thể quan sát bằng mắt thường đã rơi ra. Tổng số mảnh cao su đếm được ở 12 chai không được quá 5.

Giới hạn này dựa trên giả định rằng các mảnh có đường kính bằng hoặc lớn hơn 50 µm có thể nhìn thấy bằng mắt thường; trong trường hợp nghi ngờ hoặc chưa rõ ràng, các mảnh được kiểm tra với kính hiển vi để xác minh bản chất và kích thước của các mảnh.

Khả năng tự bịt kín lỗ đâm kim

Phép thử này chỉ áp dụng với nút cao su dùng cho chế phẩm thuốc tiêm đóng đa liều.
Cho *nước* theo đúng thể tích danh định vào 10 chai. Đậy chai bằng nút cần cần kiểm tra. Đóng nắp nhôm bên ngoài. Dùng kim tiêm dưới da đâm xuyên qua nút, tiến hành 10 lần trên mỗi nút chai, mỗi lần đâm ở một vị trí khác nhau. Mỗi nút dùng một kim tiêm mới. Xếp chai theo chiều thẳng đứng, nhúng ngập trong *dung dịch xanh methylen 0,1 % (TT)*. Giảm áp suất bên ngoài tới 27 kPa trong 10 min. Trả lại áp suất khí quyển nhưng vẫn để chai chìm trong *dung dịch xanh methylen 0,1 % (TT)* 30 min. Rửa sạch bên ngoài chai. Quan sát các chai. Không có chai nào có vết dung dịch màu.

Độ bền của nút khi tiệt khuẩn

Tiến hành như mô tả trong mục "Dung dịch S". Nút không được biến dạng hay chảy dính.

Độ kín của nút

Phép thử này chỉ áp dụng với nút cao su dùng cho chế phẩm thuốc tiêm đóng đơn liều.
Tiến hành như mô tả ở mục "Khả năng tự bịt kín lỗ đâm kim" nhưng bỏ qua bước dùng kim tiêm dưới da để đâm xuyên qua nút.

17.9.2 NGUYÊN LIỆU ĐỂ SẢN XUẤT ĐỒ ĐỰNG MÁU VÀ CHẾ PHẨM MÁU

Một hoặc nhiều polymer, nếu cần có thể cho thêm phụ gia được sử dụng để chế tạo đồ đựng bằng chất dẻo dùng để lấy, bảo quản, xử lý và sử dụng máu và các chế phẩm máu. Trong điều kiện sử dụng thông thường, nguyên liệu hoặc đồ đựng làm từ các nguyên liệu này không được phóng thích ra các monomer hoặc các chất khác ở mức độ có thể gây hại cho cơ thể, hoặc gây ra những biến đổi bất thường cho máu cũng như các thành phần máu.

1. POLY(VINYL CLORID) (PVC) HÓA DẺO DÙNG CHẾ TẠO ĐỒ ĐỰNG MÁU VÀ CÁC CHẾ PHẨM MÁU

Nguyên liệu thuộc loại poly(vinyl clorid) hóa dẻo có chứa không ít hơn 55 % poly(vinyl clorid) và các chất phụ gia, ngoài ra còn có các polymer phân tử lượng cao thu được khi polymer hóa vinyl clorid.
Nguyên liệu PVC hóa dẻo dùng chế tạo đồ đựng máu và các chế phẩm máu phải được nêu rõ thành phần và tỷ lệ các chất đã dùng trong chế tạo.

https://trungtamthuoc.com/

Chế tạo

Nguyên liệu thuộc loại PVC hóa dẻo được chế tạo bằng phương pháp polymer hóa, đảm bảo dư lượng vinyl clorid phải ít hơn 1 phần triệu.

Vinyl clorid

Không được quá 1 phần triệu.

Xác định bằng phương pháp sắc ký khí tiêm pha hơi (head-space) (Phụ lục 5.2), dùng *ether (TT)* làm chuẩn nội.

Dung dịch chuẩn nội: Sử dụng microxylanh, tiêm 10 µl *ether (TT)* vào 20,0 ml *dimethylacetamid (TT)*, chú ý để ngập đầu kim vào trong dung môi. Ngay trước khi dùng, pha loãng dung dịch 1000 lần bằng *dimethylacetamid (TT)*.

Dung dịch thử: Cho 1,000 g nguyên liệu cần kiểm tra vào lọ hoặc bình thủy tinh dung tích 50 ml, thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội. Đậy kín và kẹp nắp lọ chắc chắn. Lắc, tránh để chất lỏng tiếp xúc với nút. Đặt lọ vào trong cách thủy ở (60 ± 1) °C trong 2 h.

Dung dịch gốc vinyl clorid: Chuẩn bị trong tủ hốt. Cho 50,0 ml *dimethylacetamid (TT)* vào lọ hoặc bình thủy tinh dung tích 50 ml. Đậy kín và kẹp nắp lọ chắc chắn, cân với độ chính xác tới 0,1 mg. Dùng bơm tiêm polyethylen hoặc polypropylen dung tích 50 ml, hút khí *vinyl clorid (TT)* vào bơm tiêm, để cho khí tiếp xúc trong khoảng 3 min, đẩy khí ra khỏi bơm tiêm và hút lại 50 ml khí *vinyl clorid (TT)*. Lắp kim vào bơm tiêm, đẩy piston để giảm thể tích, giữ lại 25 ml khí trong bơm. Tiêm chậm 25 ml khí *vinyl clorid (TT)* còn lại vào lọ, lắc nhẹ và tránh để chất lỏng tiếp xúc với kim. Cân lại lọ, khối lượng tăng lên khoảng 60 mg (1 µl dung dịch thu được có chứa khoảng 1,2 µg vinyl clorid). Để yên trong 2 h. Bảo quản dung dịch gốc này trong tủ lạnh.

Dung dịch vinyl clorid chuẩn: Hỗn hợp gồm 3 thể tích *dimethylacetamid (TT)* và 1 thể tích dung dịch gốc vinyl clorid.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 6 lọ hoặc bình thủy tinh dung tích 50 ml, thêm vào mỗi lọ 10,0 ml dung dịch chuẩn nội. Đậy kín và kẹp nắp lọ chắc chắn. Tiêm lần lượt 1 µl, 2 µl, 3 µl, 5 µl và 10 µl dung dịch vinyl clorid chuẩn vào 5 lọ. Sáu dung dịch thu được có chứa, lần lượt là 0 µg, khoảng 0,3 µg; 0,6 µg; 0,9 µg; 1,5 µg và 3 µg *vinyl clorid*. Lắc, tránh để chất lỏng tiếp xúc với nút. Đặt lọ vào trong cách thủy ở (60 ± 1) °C trong 2 h.

Điều kiện sắc ký:

Cột thép không gỉ dài 3 m, đường kính trong 3 mm được nhồi diatomit silan hóa dùng cho sắc ký khí đã tẩm *dimethylstearylamid 5 % (kl/kl)* và *macrogol 400 5 % (kl/kl)*.

Khí mang: *Nitrogen dùng cho sắc ký khí (TT)*, tốc độ 30 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ: cột ở 45 °C, buồng tiêm ở 100 °C và detector ở 150 °C.

Thể tích tiêm: 1 ml mẫu đã hóa hơi (head-space) của mỗi lọ.

Tính hàm lượng vinyl clorid theo đường chuẩn.

Các chất phụ gia

Một số chất phụ gia được thêm vào polymer để nguyên liệu có đặc tính cơ, hóa lý phù hợp với mục đích sử dụng. Trừ khi có qui định nào khác, giới hạn chất phụ gia tối đa được phép có trong mỗi sản phẩm như sau:

Không được quá 40 % di(2-ethylhexyl) phthalat (phụ gia chất dẻo 01).

Không được quá 1 % kẽm octanoat (kẽm 2-ethylhexanoat) (phụ gia chất dẻo 02).

Không được quá 1 % calci stearat hoặc kẽm stearat hoặc 1 % hỗn hợp của 2 chất này.

Không được quá 1 % *N,N'*-diacylethylendiamin (phụ gia chất dẻo 03).

Không được quá 10 % của một trong các loại dầu epoxy hóa dưới đây hoặc 10 % hỗn hợp 2 dầu này:

– Dầu đậu nành epoxy hóa (phụ gia chất dẻo 04), có hàm lượng oxy oxiran (tỷ lệ oxy trong liên kết epoxy) từ 6 % đến 8 %, và chỉ số iod không lớn hơn 6.

– Dầu hạt lanh epoxy hóa (phụ gia chất dẻo 05), có hàm lượng oxy oxiran không lớn hơn 10 % và chỉ số iod không lớn hơn 7.

Không được quá 45 % cyclohexan 1,2- acid dicarboxylic, diisononyl ester (phụ gia chất dẻo 24)

Không được quá 45 % butyryl tri-*n*-hexyl citrat (phụ gia chất dẻo 25)

Không được quá 45 % tris(2-ethylhexyl) trimellitat (phụ gia chất dẻo 26)

Không được quá 45 % bis(2-ethylhexyl) terephtalat (phụ gia chất dẻo 27)

Nhà cung cấp nguyên liệu phải chứng minh được thành phần và tỷ lệ các chất trong mẫu đại diện đáp ứng yêu cầu cho từng lô sản phẩm.

Máu và các chế phẩm máu có những đòi hỏi khác nhau, ví dụ như sự trao đổi khí, nhiệt độ bảo quản và những đặc tính cơ học của đồ đựng. Hơn nữa, độ ổn định và chất lượng của máu và các chế phẩm máu bảo quản trong đồ đựng có thể bị ảnh hưởng bởi các chất hóa dẻo, chất phụ gia có trong thành phần nguyên liệu đồ đựng. Để đảm bảo tính ổn định của máu và các chế phẩm máu trong quá trình sản xuất và bảo quản, các nguyên liệu làm ra đồ đựng phải được lựa chọn cẩn thận theo mục đích sử dụng.

Tính chất

Nguyên liệu dưới dạng bột, hạt không màu hoặc vàng nhạt, hoặc đã được chế tạo thành các đồ đựng hay các phiến dày mỏng khác nhau, trong mờ, có mùi nhẹ. Khi đốt có khói đen dày đặc.

Định tính

Nếu cần, có thể cắt mẫu nguyên liệu cần kiểm tra thành các mảnh có kích thước mỗi cạnh không lớn hơn 1 cm.

https://trungtamthuoc.com/

Thêm 200 ml *ether không có peroxyd (TT)* vào 2,0 g nguyên liệu cần kiểm tra và chiết nóng với sinh hàn hồi lưu trong 8 h. Lọc để tách riêng cắn B và dung dịch A.

Bốc hơi dung dịch A đến khô dưới áp suất giảm trong cách thủy ở 30 °C. Hòa tan cắn trong 10 ml *toluen* (dung dịch A1). Hòa tan cắn B trong 60 ml *ethylen clorid (TT),* làm nóng trên cách thủy với sinh hàn hồi lưu. Lọc. Vừa thêm vừa lắc mạnh từng giọt dung dịch thu được vào 600 ml *heptan (TT)* đã đun nóng đến gần sôi. Lọc nóng để tách khối đông đặc B1 và dung dịch hữu cơ. Để nguội dịch lọc, tách tủa B2 tạo thành và lọc qua phễu thủy tinh xốp số 40 đã cân bì trước.

A. Hòa tan khối đông đặc B1 trong 30 ml *tetrahydrofuran (TT)*, vừa lắc vừa thêm dần dần 40 ml *ethanol (TT)*. Lọc để tách tủa B3, làm khô trong chân không với *diphosphor pentoxyd (TT)* ở nhiệt độ không quá 50 °C. Hòa tan vài miligam tủa B3 trong 1 ml *tetrahydrofuran (TT),* cho vài giọt dung dịch thu được lên phiến natri clorid, bốc hơi tới khô trong tủ sấy từ 100 °C đến 105 °C. Đo phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2), phổ hấp thụ hồng ngoại thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của nguyên liệu polyvinyl clorid chuẩn.

B. Đáp ứng yêu cầu phép thử Phụ gia chất dẻo 01, 24, 25, 26 và 27.

Các phép thử

Nếu cần, có thể cắt mẫu nguyên liệu cần kiểm tra thành các mảnh có kích thước mỗi cạnh không lớn hơn 1 cm.

Dung dịch S1: Cho 5,0 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình đốt. Thêm 30 ml *acid sulfuric (TT)* và đun nóng đến khi tạo thành khối sền sệt màu đen. Để nguội và thêm từ từ 10 ml *dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc (TT).* Đun nóng nhẹ. Để nguội và thêm 1 ml *dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc (TT);* Lặp lại quá trình bốc hơi và thêm *dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc (TT)* cho đến khi thu được chất lỏng không màu. Bốc hơi để giảm thể tích dung dịch còn khoảng 10 ml. Để nguội và pha loãng với *nước* đến 50 ml.

***Dung dịch S2*:** Cho 25 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình thủy tinh borosilicat. Thêm 500 ml *nước* và đậy bình bằng 1 cốc thủy tinh borosilicat. Hấp trong nồi hấp ở (121 ± 2) °C trong 20 min. Để nguội và gạn lấy dung dịch. Thêm *nước* đến vừa đủ 500 ml.

Độ trong và màu sắc của dung dịch S2: Dung dịch S2 phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm: Thêm 0,15 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT_2)* vào 100 ml dung dịch S2. Dung dịch phải chuyển thành màu xanh lam khi thêm không quá 1,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*. Thêm 0,2 ml *dung dịch methyl da cam (TT)* vào 100 ml dung dịch S2. Dung dịch phải chuyển từ màu vàng thành màu cam khi thêm không quá 1,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ).*

***Độ hấp thụ*:** Bốc hơi 100,0 ml dung dịch S2 tới khô. Hòa tan cắn trong 5,0 ml *hexan (TT).* Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng từ 250 nm đến 310 nm không được lớn hơn 0,25.

Các chất khử: Tiến hành phép thử với dung dịch S2 trong vòng 4 h sau khi chuẩn bị. Thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)* và 20,0 ml *dung dịch kali permanganat 0,01 N (CĐ)* vào 20 ml dung dịch S2. Đun sôi hồi lưu trong 3 min và làm nguội nhanh. Thêm 1 g *kali iodid (TT)* và chuẩn độ ngay với *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ),* dùng 0,25 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* làm chỉ thị.

Tiến hành chuẩn độ mẫu trắng, dùng 20 ml *nước.* Chênh lệch thể tích giữa hai lần chuẩn độ mẫu trắng và mẫu thử không quá 2,0 ml.

Các amin thơm bậc 1: Không được quá 20 phần triệu. Thêm 6 ml *nước* và 4 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vào 2,5 ml dung dịch A1 thu được khi định tính. Lắc mạnh và bỏ lớp trên. Thêm 0,4 ml *dung dịch natri nitrit 1 % (TT)* mới pha vào lớp nước. Trộn và để yên trong 1 min. Thêm 0,8 ml *dung dịch amoni sulfamat* 2,5 %, để yên trong 1 min và thêm 2 ml *dung dịch N-(1-naphthyl) ethylendiamin dihydroclorid 0,5 % (TT).* Sau 30 min, màu của dung dịch tạo thành không được đậm hơn màu của dung dịch chuẩn được chuẩn bị tương tự, nhưng thay lớp nước bằng hỗn hợp 1 ml *dung dịch naphthylamin 0,001 % (TT)* pha trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT),* 5 ml *nước* và 4 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*

Phụ gia chất dẻo 01, 24, 25, 26 và 27

Xác định bằng phương pháp sắc ký khí khối phổ (Phụ lục 5.2 và Phụ lục 4.5).

Dung dịch chuẩn nội S3: Dung dịch *di-n-octyl phthalat (TT)* 0,1 % trong *tetrahydrofuran dùng cho sắc ký (TT).*

Dung dịch chuẩn nội S4: Dung dịch chứa 5 µg/ml *di-n-octyl phthalat (TT)* trong *ethanol (TT).*

Dung dịch thử: Dùng 0,2 g nguyên liệu cần kiểm tra, nếu cần thiết cắt thành những mảnh nhỏ dài khoảng 0,5 cm. Hòa tan mẫu thử trong 12,5 ml dung dịch chuẩn nội S3 dùng khuấy từ polytertrafluoroethylen. Sau khoảng 20 - 30 min sẽ thu được mẫu thử hòa tan hoàn toàn. Thêm 37,5 ml *ethanol (TT)* bằng cách nhỏ giọt, poly(vinyl clorid) sẽ kết tủa dưới dạng bột màu trắng. Ly tâm, pha loãng 1,0 ml dịch nổi thành 50,0 ml với *ethanol (TT).* Nồng độ cuối cùng của chuẩn nội trong dung dịch thử là 5 µg/ml.

Các dung dịch chuẩn gốc dưới đây dùng được trong vòng 2 tuần khi bảo quản ở 4 °C.

Pha các dung dịch chuẩn gốc a, b, c, d, e: Hòa tan riêng biệt 20,0 mg chất chuẩn phụ gia chất dẻo 01, 24, 25, 26 và

https://trungtamthuoc.com/

27 và pha loãng vừa đủ thành 20 ml với dung dịch chuẩn nội S4.

Dãy đường chuẩn các dung dịch đối chiếu a_i, b_i, c_i, d_i, e_i: Từ các dung dịch chuẩn gốc a, b, c, d, e, pha loãng bằng dung dịch chuẩn nội S4 để tạo các dãy đường chuẩn 5 nồng độ tương ứng a1 - a5, b1 - b5, c1 - c5, d1 - d5 và e1 - e5 có chứa nồng độ chất phụ gia chuẩn từ 10 - 40 µg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy dài 30 m, đường kính trong 0,25 mm được phủ poly(dimethyl) (diphenyl) siloxan có độ dày 0,25 µm.

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí (TT)*, tốc độ 1 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 20.

Nhiệt độ cột:

Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
0	100
0 - 3,3	100 → 200
3,3 - 20	200 → 250
20 - 22,5	250
22,5 - 23	250 → 270
23 - 25	270
25 - 25,6	270 → 320
25,6 - 30,6	320

Nhiệt độ buồng tiêm: 300 °C.

Phát hiện bằng phổ khối với các điều kiện như dưới đây, điều chỉnh cài đặt detector để đạt được yêu cầu về tính thích hợp hệ thống.

– Hệ thống khối phổ tứ cực có bộ phận ion hóa electron (70 eV).

– Nhiệt độ nguồn ion: 230 °C.

– Hệ thống tiếp nhận dữ liệu: Thực hiện chế độ quét toàn phổ (full-scan) (m/z = 40 - 350) và kiểu đo mảnh, theo dõi một ion (SIM).

– Độ trễ dung môi: 2,5 min.

– Thể tích tiêm: 1 µl.

Thông số khối phổ cho các phân mảnh kiểu SIM và thời gian lưu tương đối thu được như trong Bảng 17.9.2.1.

Thời gian lưu tương đối so với chất đối chiếu di-*n*-octyl phtalat (thời gian lưu khoảng 22 min): Phụ gia chất dẻo 01 =khoảng 0,80; Phụ gia chất dẻo 24 =khoảng 0,95 – 1,09; Phụ gia chất dẻo 27 =khoảng 1,02; Phụ gia chất dẻo 25 =khoảng 1,14; Phụ gia chất dẻo 26 =khoảng1,34.

Kiểm tra tính đặc hiệu bằng cách xác định tỷ lệ giữa các ion. Các tỷ lệ ion được xác định từ diện tích pic sau khi tiêm dung dịch chuẩn. Bảng 17.9.2.2 là các giá trị tỷ lệ tham khảo.

Bảng 17.9.2.1

Chất	Ion 1 (m/z)	Ion 2 (m/z)	Ion 3 (m/z)	Thời gian lưu tương đối
Phụ gia chất dẻo 01	149	167	279	Khoảng 0,80
Phụ gia chất dẻo 24	155	127	299	Khoảng 0,95 - 1,09
Phụ gia chất dẻo 25	71	213	315	Khoảng 1,14
Phụ gia chất dẻo 26	305	193	323	Khoảng 1,34
Phụ gia chất dẻo 27	261	149	167	Khoảng 1,02
Di-n-octyl-phtalat (chuẩn nội)	149	279	167	-

Bảng 17.9.2.2

Chất	Ion 1 (m/z)	Ion 2 (m/z)	Ion 3 (m/z)	Tỷ lệ ion 2/1 (%)	Tỷ lệ ion 3/1 (%)
Phụ gia chất dẻo 01	149	167	279	50	30
Phụ gia chất dẻo 24	155	127	299	30	13
Phụ gia chất dẻo 25	71	213	315	45	20
Phụ gia chất dẻo 26	305	193	323	55	20
Phụ gia chất dẻo 27	261	149	167	130	85
Di-n-octyl-phtalat (chuẩn nội)	149	279	167	-	-

Tính phù hợp của hệ thống:

Độ phân giải: nếu phụ gia chất dẻo 27 được thử thì độ phân giải tối thiểu phải đạt 1,5 giữa các pic của chuẩn nội và phụ gia chất dẻo 27.

Độ lặp lại: tiêm lặp lại 6 lần dung dịch đối chiếu có nồng độ nằm giữa đường chuẩn (20 µg/ml) của mỗi phụ gia chất dẻo. Độ lệch chuẩn tương đối của thời gian lưu của pic không quá 1,0 % và độ lệch chuẩn tương đối của tỷ lệ diện tích pic giữa phụ gia chất dẻo và chuẩn nội không quá 3,0 %.

Tính kết quả: Dựa vào đường chuẩn thu được từ các dung dịch đối chiếu, tính % phụ gia chất dẻo cần kiểm tra.

Phụ gia chất dẻo 03

Rửa tủa B2 thu được trong khi định tính với *ethanol (TT)* qua phễu xốp thủy tinh đường kính lỗ xốp từ 16 - 40 µm đã cân bì trước. Làm khô đến khối lượng không đổi trên

https://trungtamthuoc.com/

phosphor pentoxyd (TT) và cân. Khối lượng tủa không được quá 20 mg.
Đo phổ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) tủa thu được ở trên. Khi lượng tủa không đủ để chuẩn bị mẫu đo dạng đĩa thì ghi phổ hồng ngoại bằng phản xạ toàn phần suy giảm (ATR) của tủa được đặt giữ hai phiến kính trong suốt.
Phổ hấp thụ hồng ngoại của tủa thu được phải phù hợp với phổ của chuẩn phụ gia chất dẻo 03.

Phụ gia chất dẻo 04 và 05

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.3).
Bản mỏng: Silica gel GF_{254}.
Dung môi khai triển: Toluen (TT).
Các dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị các dung dịch có chứa 10 mg/ml chuẩn phụ gia chất dẻo 04 và 05 trong *toluen (TT).*
Cách tiến hành: Chấm lên bản mỏng 0,5 ml dung dịch A1 thu được từ phép thử Định tính thành một dải kích thước 30 mm × 3 mm và 5 µl mỗi dung dịch đối chiếu. Triển khai sắc ký đến 2/3 bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí. Để bản mỏng tiếp xúc với hơi iod trong 5 min.
Kiểm tra sắc ký đồ và đánh dấu vùng tương ứng với phụ gia chất dẻo 04 và 05 ($R_f = 0$). Cạo lấy phần silica gel của vùng tương ứng. Tương tự cạo lấy một phần silicagel vùng ngoài không có vết gì để làm mẫu trắng. Lắc riêng hai mẫu này với 40 ml *methanol (TT),* gộp dịch tráng vào dịch lọc và bốc hơi tới khô. Chênh lệch khối lượng của 2 cắn không được quá 10 mg.

Bari

Không được quá 5 phần triệu.
Xác định bằng phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử trong plasma argon (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Nung 1,0 g chất cần kiểm tra trong chén nung bằng silica. Cho vào cắn 10 ml *acid hydrocloric (TT)* và bốc hơi tới khô trên cách thủy. Thêm vào cắn 20 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch bari mẫu 50 phần triệu Ba (TT)* trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để được dung dịch có chứa 0,25 phần triệu bari.
Đo phổ tại bước sóng phát xạ của bari là 455,40 nm, phổ đường nền được xác định ở bước sóng 455,30 nm.
Lưu ý: Sử dụng *acid hydrocloric (TT)* và *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* không có bari.

Calci

Không được quá 0,07 %.
Xác định bằng phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử trong plasma argon, (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Dùng dung dịch thử đã chuẩn bị để xác định bari.
Dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch calci mẫu 400 phần triệu Ca (TT)* với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để được dung dịch có chứa 35 phần triệu calci.
Đo phổ tại bước sóng phát xạ của calci là 315,89 nm, phổ nền được xác định ở bước sóng 315,60 nm. Sử dụng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* không có calci.

Cadmi

Không được quá 0,6 phần triệu.
Xác định bằng phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Bốc hơi 10 ml dung dịch S1 tới khô. Cho vào cắn 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 % (tt/tt),* lọc và pha loãng dịch lọc đến đủ 10,0 ml bằng cùng dung dịch acid.
Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch cadmi mẫu 1000 phần triệu Cd (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric 1 % (tt/tt).*
Đo phổ hấp thụ ở bước sóng 228,8 nm, dùng đèn cathod rỗng cadmi làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen để nguyên tử hóa mẫu. Sử dụng dung dịch *acid hydrocloric 1 % (tt/tt)* không có cadmi.

Thiếc

Không được quá 20 phần triệu.
Xác định bằng phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử trong plasma argon (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Pha loãng 10 lần dung dịch S1 với *nước* ngay trước khi dùng.
Dung dịch chuẩn: Lấy 2 ml *dung dịch thiếc mẫu 5 phần triệu Sn (TT)* cho vào bình định mức 50 ml có chứa 5 ml *dung dịch acid sulfuric 20 % (tt/tt),* thêm *nước* đến đủ 50 ml, pha ngay trước khi dùng.
Đo phổ tại bước sóng phát xạ của thiếc là 189,99 nm, phổ nền được xác định ở bước sóng 190,10 nm. Sử dụng *dung dịch acid sulfuric 20 % (tt/tt)* không có thiếc.

Kẽm

Không được quá 0,2 %.
Xác định bằng phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Pha loãng 100 lần dung dịch S1 với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*
Dãy dung dịch chuẩn: 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 213,9 nm, dùng đèn cathod rỗng của kẽm làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen để nguyên tử hóa mẫu. Sử dụng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* không có kẽm.

Kim loại nặng

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Thêm 0,5 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* vào 10 ml dung dịch S1, sau đó cho thêm *dung dịch natri hydroxyd*

https://trungtamthuoc.com/

40 % (TT) cho đến khi có màu hồng nhạt. Thêm *nước* đến đủ 25 ml. Lấy 12 ml dung dịch thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT)* để pha dung dịch đối chiếu.

Các chất chiết được bằng nước

Không được quá 0,3 %.

Bốc hơi 50 ml dung dịch S2 đến khô trên cách thủy và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Dùng mẫu trắng là 50 ml *nước*. Khối lượng cắn so với mẫu trắng không được lớn hơn 7,5 mg.

Định lượng

Lấy 50,0 mg mẫu thử, tiến hành đốt trong oxygen (Phụ lục 10.19). Thêm vào bình chứa sản phẩm đốt cháy 20 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Thêm vào dung dịch thu được 2,5 ml *acid nitric (TT)*. Chuẩn độ với *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) hoặc phương pháp thích hợp. Song song chuẩn độ mẫu trắng với cùng điều kiện.

1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 6,25 mg polyvinyl clorid.

Ghi chú: Phép thử với các đồ đựng vô khuẩn dùng cho máu và chế phẩm máu: xem Phụ lục 17.4 và 17.8

2. POLY(VINYL CLORID) (PVC) HÓA DẺO DÙNG LÀM BỘ DÂY TRUYỀN MÁU VÀ CÁC THÀNH PHẦN MÁU

Nguyên liệu là PVC hóa dẻo dùng làm dây truyền máu và các thành phần máu có chứa không ít hơn 55 % poly(vinyl clorid) và các chất phụ gia khác, ngoài ra còn có các polymer phân tử cao thu được khi polymer hóa vinyl clorid. Các nguyên liệu là poly(vinyl clorid) hóa dẻo dùng làm các ống của bộ dây truyền máu và các chế phẩm máu được xác định bởi bản chất và tỷ lệ các chất dùng trong chế tạo.

Chế tạo

Nguyên liệu làm poly(vinyl clorid) hóa dẻo được chế tạo bằng phương pháp polymer hóa, đảm bảo hàm lượng vinyl clorid còn lại phải ít hơn 1 phần triệu. Phương pháp sản xuất phải được thẩm định để sản phẩm đạt các phép thử sau đây.

Vinyl clorid

Không được quá 1 phần triệu.

Xác định bằng phương pháp sắc ký khí pha hơi (head-space) (Phụ lục 5.2), dùng *ether (TT)* làm chuẩn nội.

Thực hiện tương tự như đã mô tả ở Phần 1. *Poly(vinyl clorid) (PVC) hóa dẻo dùng chế tạo đồ đựng máu và các chế phẩm máu.*

Các chất phụ gia

Một số chất phụ gia được thêm vào polymer để nguyên liệu có đặc tính cơ, hóa lý phù hợp với mục đích sử dụng. Trừ khi có qui định nào khác, giới hạn chất phụ gia được phép tối đa có trong mỗi sản phẩm như sau:

Không được quá 40 % di(2-ethylhexyl) phthalat, (phụ gia chất dẻo 01).

Không được quá 45 % cyclohexan 1,2- acid dicarboxylic, diisononyl ester (phụ gia chất dẻo 24).

Không được quá 45 % butyryl tri-*n*-hexyl citrat (phụ gia chất dẻo 25).

Không được quá 45 % tris(2-ethylhexyl) trimellitat (phụ gia chất dẻo 26).

Không được quá 45 % bis(2-ethylhexyl) terephtalat (phụ gia chất dẻo 27).

Nhà cung cấp nguyên liệu phải chứng minh được thành phần của mẫu thử cả về số lượng và chất lượng phù hợp cho từng lô sản phẩm.

Máu và các chế phẩm máu có những yêu cầu khác nhau, ví dụ như sự thay đổi khí, nhiệt độ bảo quản và những đặc tính cơ học của bộ dây truyền. Hơn nữa, độ ổn định và chất lượng của máu và các chế phẩm máu trong quá trình truyền dịch có thể bị ảnh hưởng của các chất hóa dẻo, chất phụ gia có trong thành phần nguyên liệu chế tạo dây truyền dịch. Để đảm bảo tính ổn định của máu và các chế phẩm máu trong quá trình truyền dịch, các nguyên liệu làm ra dây truyền dịch phải được lựa chọn cẩn thận theo mục đích sử dụng.

Tính chất

Nguyên liệu dưới dạng bột, hạt không màu hoặc vàng nhạt hoặc đã chế tạo thành các dây hoặc dạng ống rỗng, mùi nhẹ. Khi đốt có khói đen dày đặc.

Định tính

Nếu cần, có thể cắt mẫu nguyên liệu cần kiểm tra thành các mảnh có kích thước mỗi cạnh không lớn hơn 1 cm.

A. Phương pháp phổ hồng ngoại (Phụ lục 4.2).

Thêm 30 ml *tetrahydrofuran (TT)* vào 0,5 g nguyên liệu cần kiểm tra. Đun nóng trên cách thủy trong hốt, vừa đun vừa khuấy trong 10 min. Mẫu thử tan hoàn toàn. Thêm từng giọt *methanol (TT)* và khuấy, có tủa tạo thành ở dạng hạt. Lọc và sấy tủa ở 60 °C. Hòa tan 50 mg tủa thu được trong 2 ml *tetrahydrofuran (TT)* và cho lên một lam kính mỏng. Sấy khô ở 80 °C, lấy lớp phim mỏng và cố định trên một giá thích hợp. Đo phổ hấp thụ hồng ngoại, phổ hấp thụ hồng ngoại thu được phải phù hợp với phổ thu được của polyvinyl clorid chuẩn.

B. Đáp ứng yêu cầu của phép thử Phụ gia chất dẻo 01, 24, 25, 26 và 27.

Các phép thử

Nếu cần, có thể cắt mẫu nguyên liệu cần kiểm tra thành các mảnh có kích thước mỗi cạnh không lớn hơn 1 cm.

Dung dịch S1*:* Cho 5,0 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình đốt. Thêm 30 ml *acid sulfuric (TT)* và đun nóng đến

https://trungtamthuoc.com/

khi tạo thành khối sền sệt màu đen. Để nguội và thêm từ từ 10 ml *dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc*. Đun nóng nhẹ. Để nguội và thêm 1 ml *dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc;* bốc hơi và thêm tiếp dung dịch hydrogen peroxyd, làm liên tục như vậy cho đến khi thu được chất lỏng không màu. Bốc hơi để giảm thể tích còn khoảng 10 ml. Để nguội và pha loãng với *nước* đến 50 ml.

Dung dịch S2: Cho 25 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình thủy tinh borosilicat. Thêm 500 ml *nước* và đậy bình bằng 1 cốc thủy tinh borosilicat. Hấp trong nồi hấp ở (121 ± 2) °C trong 20 min. Để nguội và gạn lấy dung dịch. Thêm *nước* vừa đủ 500 ml.

Độ trong và màu sắc dung dịch S2: Dung dịch S2 phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Phụ gia chất dẻo 01, 24, 25, 26 và 27

Xác định bằng phương pháp sắc ký khí khối phổ (Phụ lục 5.2 và Phụ lục 4.5)

Tiến hành như mô tả trong phép thử Phụ gia chất dẻo 01, 24, 25, 26 và 27 trong *Phần 1. Polyvinyl clorid (PVC) hóa dẻo dùng chế tạo đồ đựng máu và các chế phẩm máu.*

Bari, cadmi, thiếc, kim loại nặng: Giới hạn cho phép và phương pháp thử như qui định với *Phần 1. Polyvinyl clorid (PVC) hóa dẻo dùng chế tạo đồ đựng máu và các chế phẩm máu.*

Định lượng

Thêm 30 ml *tetrahydrofuran (TT)* vào 0,500 g nguyên liệu cần kiểm tra, đun nóng trên cách thủy trong tủ hốt và khuấy trong 10 min. Mẫu thử tan hoàn toàn. Thêm từng giọt 60 ml *methanol (TT),* vừa thêm vừa khuấy, tủa polyvinyl clorid tạo thành dưới dạng hạt. Để yên vài phút. Tiếp tục thêm *methanol (TT)* cho đến khi không thấy có thêm tủa. Chuyển tủa lên phễu thủy tinh xốp (số độ xốp 40) đã được sấy và cân (m_1), tráng bình và rửa tủa 3 lần với từng lượng nhỏ *methanol (TT)*. Sấy phễu lọc đến khối lượng không đổi ở 60 °C, cân lại phễu lọc (m_2).

Ghi chú: Phép thử với bộ dây truyền máu vô khuẩn: xem Phụ lục 17.4.

17.9.8 POLYAMID-6 (PA-6) DÙNG LÀM ĐỒ ĐỰNG CHẾ PHẨM KHÔNG PHẢI THUỐC TIÊM

Định tính

Nguyên liệu cần kiểm tra: Mẫu đem thử có thể là các phần của đồ đựng mà chưa dán hoặc in nhãn, hoặc chưa bị dát mỏng. Mẫu cũng có thể là các hạt chất dẻo trong trường hợp đồ đựng được tạo ra trong cùng một qui trình kín "tạo hình - đóng thuốc - hàn kín".

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2)

Xác định phổ hấp thụ hồng ngoại của nguyên liệu cần kiểm tra trong khoảng số sóng từ 3800 cm^{-1} đến 600 cm^{-1}. Phổ hồng ngoại của mẫu thử phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của polyamid-6 chuẩn. Sự phù hợp giữa phổ của mẫu chuẩn và mẫu thử được chấp nhận chỉ khi có các khác biệt nhỏ về phổ do thành phần tự nhiên và/hoặc do biến đổi vật lý.

B. Đo nhiệt lượng quét vi sai - DSC (Phụ lục 6.12)

Thực hiện phép thử trong môi trường khí nitrogen.

Làm nóng chế phẩm từ nhiệt độ phòng đến 250 °C với tốc độ trong khoảng từ 10 - 20 °C/min và giữ ở 250 °C trong 1 min. Làm nguội đến nhiệt độ phòng với tốc độ cao nhất có thể (thường ở tốc độ dưới 50 °C/min) và giữ trong 1 min. Làm nóng lại tới 250 °C với tốc độ như lần đầu. Biểu đồ phân tích nhiệt vi sai của lần làm nóng lại được dùng để so sánh. So sánh biểu đồ phân tích nhiệt vi sai của chế phẩm và polyamid-6 chuẩn. Nhiệt độ tại pic của sự nóng chảy thu được từ biểu đồ nhiệt vi sai của chế phẩm không được lệch nhiều hơn 8,0 °C so với nhiệt độ từ biểu đồ nhiệt vi sai của polyamid-6 chuẩn.

Chuẩn bị các dung dịch S1, S2, S3

Dung dịch S1 (dịch chiết nước)

Lấy 25 g nguyên liệu cần kiểm tra vào bình thủy tinh borosilicat nút mài. Thêm 500 ml *nước* và đun sôi hồi lưu trong 5 h. Để nguội tới nhiệt độ phòng, lọc dịch chiết qua phễu lọc thủy tinh xốp. Chuyển dịch lọc vào bình định mức 500 ml và pha loãng tới vạch bằng *nước* được dung dịch S1. Sử dụng dung dịch S1 trong vòng 4 h sau khi pha.

Dung dịch S2 (dịch chiết acid)

Lấy 5 g nguyên liệu cần kiểm tra vào bình thủy tinh borosilicat nút mài. Thêm 100,0 ml *acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đun sôi hồi lưu trong 1 h và khuấy liên tục. Để nguội và cho các chất rắn lắng xuống, gạn phần dung dịch phía trên vào bình định mức 100,0 ml, pha loãng tới vạch bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* được dung dịch S2.

Dung dịch S3 (dịch chiết phenol)

Hòa tan 1,0 g nguyên liệu cần kiểm tra trong 50,0 ml *phenol (TT)* bằng cách đun nóng ở 50 °C trong 4 h và khuấy liên tục, thu được dung dịch S3. Chuẩn bị một mẫu trắng.

Độ hấp thụ ánh sáng

Đo hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch S1 trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 340 nm.

Độ hấp thụ không được quá 0,25.

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 100 ml dung dịch S1 thêm 0,15 ml *dung dịch xanh bromothylmol (TT1).* Dung dịch thu được phải chuyển sang màu xanh lam khi thêm không quá 1,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ).* Lấy 100 ml dung dịch S1, thêm 0,2 ml *dung dịch da cam methyl (TT).* Dung dịch thu được phải chuyển từ màu vàng sang da cam khi thêm

https://trungtamthuoc.com/

không quá 4,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*.

Chất kiềm tự do

Dung dịch acid percloric 70 % trong phenol: Hòa tan khoảng 0,72 g (0,710 - 0,7250 g) *acid percloric (TT)* trong 50,0 ml *phenol (TT)*.

Lấy 50,0 ml dung dịch S3, chuẩn độ bằng dung dịch acid percloric 70 % trong phenol. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Song song chuẩn độ mẫu trắng, được chuẩn bị ở mục dung dịch S3, trong cùng điều kiện. Chênh lệch thể tích dung dịch chuẩn độ của mẫu thử và mẫu trắng không được quá 0,4 ml.

Tạp chất liên quan (monomer tồn dư hoặc dung môi tồn dư)

Caprolactam

Không được quá 1 %.

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong lượng vừa đủ *acid formic (TT)*. Pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch gốc caprolactam: Hoà tan 125 mg caprolactam chuẩn trong trong *acid formic (TT)*. Pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 0, 2, 4, 6, 8 và 10,0 ml dung dịch gốc caprolactam vào 6 bình định mức 20,0 ml. Pha loãng đến vạch với *acid formic khan (TT)*, thu được 6 dung dịch theo thứ tự là mẫu trắng và các dung dịch ĐC1 đến ĐC5) có chứa lần lượt 0; 0,25; 0,50; 0,75; 1,00; 1,25 mg caprolactam/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột mao quản kích thước 2 m × 4 mm, được nhồi *diatomit đã được silan hóa dùng cho sắc ký khí (TT)* đã được tẩm 10 % (kl/kl) polyethylen glycol 20000.

Nhiệt độ cột: 170 °C.

Nhiệt độ dectector: 250 °C.

Khí mang là *nitrogen dùng cho sắc ký khí (TT)* hoặc *heli dùng cho sắc ký khí (TT),* lưu lượng 25 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch mẫu trắng ba lần.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch đối chiếu ĐC4 năm lần, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch ĐC4 không được quá 5 %. Hệ số đối xứng của pic caprolactam thu được trong lần tiêm thứ 3 phải trong khoảng 0,8 - 1,3.

Rửa cột. Tiêm dung dịch mẫu trắng.

Vẽ đường chuẩn trước: Tiêm lần lượt các dung dịch đối chiếu từ ĐC1 đến ĐC5. Vẽ đường biểu thị sự tương quan giữa diện tích pic thu được và nồng độ caprolactam trong các dung dịch đối chiếu. Hệ số tương quan (r^2) của đường thẳng tuyến tính không được nhỏ hơn 0,98.

Rửa cột. Tiêm dung dịch mẫu trắng. Tiêm dung dịch thử, tiêm không quá 6 dung dịch thử.

Rửa cột. Tiêm dung dịch mẫu trắng.

Vẽ đường chuẩn sau: Tiêm các dung dịch đối chiếu từ ĐC1 đến ĐC5. Vẽ đường biểu thị sự tương quan giữa diện tích pic thu được (của cả lần tiêm trước và sau) và nồng độ caprolactam trong các dung dịch đối chiếu. Hệ số tương quan (r^2) của đường thẳng tuyến tính không được nhỏ hơn 0,98.

Tính lượng caprolactam trong dung dịch thử dựa vào diện tích pic thu được của dung dịch thử, đường chuẩn đã lập. Tính lượng caprolactam trong mẫu thử theo hàm lượng phần trăm bằng cách nhân kết quả thu được với hệ số 10 và chia cho khối lượng mẫu thử (g).

Carbon hữu cơ toàn phần

Lượng carbon hữu cơ toàn phần trong dung dịch S1 được xác định theo phương pháp ghi trong Phụ lục 7.11.

Phương pháp sử dụng phải có giới hạn phát hiện là 0,2 mg/L (ppm) và phải có khoảng tuyến tính từ 0,2 - 20 mg/L (khoảng phủ được giới hạn của carbon hữu cơ toàn phần). Khoảng tuyến tính có nồng độ cao hơn có thể được dùng nếu sự tuyến tính được thiết lập. Nếu nồng độ carbon hữu cơ toàn phần của dung dịch S1 lớn hơn nồng độ trên của khoảng tuyến tính, cần pha loãng dung dịch thử đến nồng độ phù hợp cho quá trình phân tích.

Chênh lệch giữa nồng độ carbon hữu cơ toàn phần của mẫu thử và mẫu trắng không được lớn hơn 5 mg/L.

Kim loại nặng

Sử dụng dung dịch S2. Tiến hành như sau:

Dung dịch đối chiếu: Lấy chính xác 1,0 ml *dung dịch chì mẫu 20 phần triệu Pb (TT)* vào ống Nessler 50 ml, pha loãng đến 25 ml bằng *nước*. Điều chỉnh pH của dung dịch thu được đến pH 3,0 - 4,0 bằng *acid acetic 6 % (TT)* hoặc *dung dịch amoniac loãng (TT)*, pha loãng với *nước* tới 35 ml và trộn đều.

Dung dịch thử: Lấy 25 ml dung dịch S2 vào ống Nessler 50 ml. Điều chỉnh pH của dung dịch thu được đến pH 3,0 - 4,0 bằng *acid acetic 6 % (TT)* hoặc *dung dịch amoniac loãng (TT)*, pha loãng với *nước* tới 35 ml và trộn đều.

Tiến hành: Thêm vào mỗi ống Nessler ở trên 10 ml *dung dịch hydrogen sulfid bão hòa trong nước* vừa mới pha, trộn đều, pha loãng thành 50 ml bằng *nước,* để yên trong 5 min và quan sát các dung dịch dọc theo chiều dài của ống trên nền trắng; màu của dung dịch thử không được đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu.

Arsen, chì, thủy ngân, cadmi, cobalt, nickel và vanadi: Báo cáo giới hạn cụ thể đo được đối với dung dịch S3 theo cách tiến hành như trên với các giá trị thu được trên 0,01 mg/L (ppm) tương ứng với giới hạn trên 0,025 µg/g.

https://trungtamthuoc.com/

Nếu các giá trị thu được thấp hơn các giá trị trên thì báo cáo kết quả nhỏ hơn 0,01 mg/L (ppm) tương ứng với nhỏ hơn 0,025 µg/g. Các chỉ tiêu chấp nhận bổ sung cho mỗi kim loại sẽ được thiết lập sau.

17.9.9 POLY(VINYL CLORID) HÓA DẺO DÙNG ĐỂ SẢN XUẤT ĐỒ ĐỰNG DUNG DỊCH TIÊM TRUYỀN

Nguyên liệu thuộc loại poly(vinyl clorid) (PVC) hóa dẻo chứa không ít hơn 55% poly(vinyl clorid) và các chất phụ gia, ngoài ra còn có các polymer phân tử lượng cao thu được khi polymer hóa vinyl clorid.

Nguyên liệu PVC hóa dẻo dùng để sản xuất đồ đựng dung dịch tiêm truyền được quy định rõ ràng về bản chất và tỷ lệ các chất đã dùng trong trong chế tạo.

Chế tạo

Nguyên liệu thuộc loại poly(vinyl clorid) hóa dẻo được chế tạo bằng phương pháp polymer hóa, đảm bảo dư lượng vinyl clorid phải ít hơn 1 phần triệu.

Vinyl clorid

Không được quá 1 phần triệu.

Phương pháp sắc ký khí tiêm pha hơi (head-space) (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Sử dụng microsyring, tiêm 10 µl *ether (TT)* vào 20,0 ml *dimethylacetamid (TT)*, chú ý để ngập đầu kim vào trong dung môi. Ngay trước khi dùng, pha loãng dung dịch thu được 1000 lần bằng *dimethylacetamid (TT)*.

Dung dịch thử: Cho 1,000 g nguyên liệu cần kiểm tra vào lọ dung tích 50 ml, thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội. Đậy kín và kẹp nắp lọ chắc chắn. Lắc, tránh để chất lỏng tiếp xúc với nắp lọ. Đặt lọ vào trong cách thủy ở (60 ± 1) °C trong 2 h.

Dung dịch gốc vinyl clorid: Chuẩn bị trong tủ hốt. Cho 50,0 ml *dimethylacetamid (TT)* vào lọ hoặc bình thủy tinh dung tích 50 ml. Đậy kín và kẹp nắp lọ chắc chắn, cân với độ chính xác tới 0,1 mg. Dùng bơm tiêm polyethylen hoặc polypropylen dung tích 50 ml, hút khí *vinyl clorid* vào bơm tiêm, để cho khí tiếp xúc trong khoảng 3 min, đẩy khí ra khỏi bơm tiêm và hút lấy 50 ml khí *vinyl clorid*. Lắp kim vào bơm tiêm, đẩy piston để giảm thể tích, giữ lại 25 ml khí trong bơm. Tiêm chậm 25 ml khí *vinyl clorid* còn lại vào lọ, lắc nhẹ và tránh để chất lỏng tiếp xúc với kim. Cân lại lọ, khối lượng tăng lên khoảng 60 mg (1 µl dung dịch thu được có chứa khoảng 1,2 µg vinyl clorid). Để yên trong 2 h. Bảo quản dung dịch gốc này trong tủ lạnh.

Dung dịch vinyl clorid chuẩn: Hỗn hợp gồm 3 thể tích *dimethylacetamid (TT)* và 1 thể tích dung dịch gốc vinyl clorid.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 6 lọ dung tích 50 ml, thêm vào mỗi lọ 10,0 ml dung dịch chuẩn nội. Đậy kín và kẹp nắp lọ chắc chắn. Tiêm lần lượt 1 µl, 2 µl, 3 µl, 5 µl và 10 µl dung dịch vinyl clorid chuẩn vào 5 lọ. Dung dịch trong 6 lọ có chứa lần lượt là 0 µg, khoảng 0,3 µg; 0,6 µg; 0,9 µg; 1,5 µg và 3 µg *vinyl clorid*. Lắc, tránh để chất lỏng tiếp xúc với nút. Đặt lọ vào trong cách thủy ở (60 ± 1) °C trong 2 h.

Điều kiện sắc ký:

Cột thép không gỉ dài 3 m, đường kính trong 3 mm được nhồi pha tĩnh diatomit silan hóa dùng cho sắc ký khí đã tẩm 5 % (kl/kl) *dimethylstearylamid* và 5 % (kl/kl) *macrogol 400*.

Khí mang: *Nitrogen dùng cho sắc ký khí (TT)*.

Tốc độ dòng: 30 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ: cột 45 °C; buồng tiêm 100 °C và detector 150 °C.

Thể tích tiêm: 1 ml mẫu đã hóa hơi (head-space).

Tính hàm lượng vinyl clorid theo đường chuẩn.

Các chất phụ gia

Một số chất phụ gia được thêm vào polymer để nguyên liệu có đặc tính cơ, hóa lý phù hợp với mục đích sử dụng. Giới hạn chất phụ gia được phép tối đa có trong mỗi sản phẩm như sau:

Không được quá 40 % di(2-ethylhexyl) phthalat (phụ gia chất dẻo 01).

Không được quá 1 % kẽm octanoat (kẽm 2-ethylhexanoat, phụ gia chất dẻo 02).

Không được quá 1 % calci stearat hoặc kẽm stearat hoặc 1 % hỗn hợp của 2 chất này.

Không được quá 1 % N,N'-diacylethylendiamin (phụ gia chất dẻo 03).

Không được quá 10 % của một trong các loại dầu epoxy hóa dưới đây hoặc 10 % hỗn hợp 2 dầu này:

– Dầu đậu nành epoxy hóa (phụ gia chất dẻo 04), có hàm lượng oxy oxiran (tỷ lệ oxy trong liên kết epoxy) từ 6 % đến 8 % và chỉ số iod không lớn hơn 6.

– Dầu hạt lanh epoxy hóa (phụ gia chất dẻo 05), có hàm lượng oxy oxiran không lớn hơn 10 % và chỉ số iod không lớn hơn 7.

Xanh Ultramarin (phụ gia chất dẻo 06) được phép thêm vào nguyên liệu để tạo màu. Nếu sử dụng chất tạo màu khác, phải chứng được tính an toàn của nguyên liệu đáp ứng yêu cầu của cơ quan quản lý.

Nhà cung cấp phải chứng minh được thành phần của mẫu kiểm tra phù hợp cho từng lô sản phẩm.

Tính chất

Nguyên liệu dưới dạng bột, hạt cốm không màu hoặc hơi xanh dương hoặc vàng nhạt, hoặc đã được chế tạo thành các đồ đựng hay các phiến trong mờ, có độ dày khác nhau, có mùi nhẹ. Khi đốt có khói đen, dày đặc.

https://trungtamthuoc.com/

Định tính

Nếu cần, có thể cắt mẫu nguyên liệu cần kiểm tra thành các mảnh có kích thước mỗi cạnh không lớn hơn 1 cm.

Lấy 2,0 g nguyên liệu cần kiểm tra, thêm 200 ml *ether không có peroxyd (TT)*, đun nóng dưới ống sinh hàn hồi lưu trong 8 h. Lọc để tách riêng cắn (cắn B) và dung dịch (dung dịch A).

Bốc hơi dung dịch A đến khô dưới áp suất giảm trong cách thủy ở 30 °C. Hòa tan cắn trong 10 ml *toluen (TT)* (dung dịch A1). Hòa tan cắn B trong 60 ml *ethylen clorid (TT)*, đun nóng trên cách thủy dưới ống sinh hàn hồi lưu. Lọc. Vừa thêm vừa lắc mạnh từng giọt dung dịch thu được vào 600 ml *heptan (TT)* đã đun nóng đến gần sôi. Lọc nóng để tách khối đông đặc (khối B_1) và dung dịch hữu cơ. Để nguội, tách tủa tạo thành (tủa B_2) bằng cách lọc qua phễu thủy tinh xốp có đường kính lỗ xốp từ 10 - 16 µm đã cân bì trước.

A. Hòa tan khối B_1 trong 30 ml *tetrahydrofuran (TT)*, vừa lắc vừa thêm dần dần 40 ml *ethanol (TT)*. Lọc để tách tủa (tủa B_3), làm khô trong chân không với *diphosphor pentoxyd (TT)* ở nhiệt độ không quá 50 °C. Hòa tan vài miligam tủa B_3 trong 1 ml *tetrahydrofuran (TT)*, cho vài giọt dung dịch thu được lên phiến natri clorid, bốc hơi tới khô trong tủ sấy từ 100 °C đến 105 °C. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của poly(vinyl clorid) chuẩn.

B. Đáp ứng yêu cầu phép thử Phụ gia chất dẻo 01 (Xem mục Các phép thử).

Các phép thử

Nếu cần, có thể cắt mẫu nguyên liệu cần kiểm tra thành các mảnh có kích thước mỗi cạnh không lớn hơn 1 cm.

Dung dịch S1: Cho 5,0 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình đốt. Thêm 30 ml *acid sulfuric (TT)* và đun nóng đến khi tạo thành khối sền sệt màu đen. Để nguội và thêm từ từ 10 ml *dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc (TT)*. Đun nóng nhẹ. Để nguội và thêm 1 ml *dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc (TT);* bốc hơi và thêm tiếp *dung dịch hydrogen peroxyd đậm đặc (TT)*, làm liên tục như vậy cho đến khi thu được chất lỏng không màu. Bốc hơi để giảm thể tích còn khoảng 10 ml. Để nguội và pha loãng với *nước* đến 50 ml.

Dung dịch S2: Cho 25 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình thủy tinh borosilicat. Thêm 500 ml *nước* và đậy bình bằng một cốc thủy tinh borosilicat. Làm nóng bằng cách hấp ở (121 ± 2) °C trong 20 min. Để nguội và gạn lấy dung dịch. Thêm *nước* đến vừa đủ 500 ml.

Độ trong và màu sắc của dung dịch S2: Dung dịch S2 phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm: Thêm 0,15 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT1)* vào 100 ml dung dịch S2.

Dung dịch phải chuyển thành màu xanh lam khi thêm không quá 1,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)*. Thêm 0,2 ml *dung dịch methyl da cam (TT)* vào 100 ml dung dịch S2. Dung dịch phải chuyển từ màu vàng thành màu cam khi thêm không quá 1,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)*.

Độ hấp thụ: Bốc hơi 100,0 ml dung dịch S2 tới khô. Hòa tan cắn trong 5,0 ml *hexan (TT)*. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng từ 250 nm đến 310 nm không được lớn hơn 0,25.

Các chất khử: Tiến hành phép thử với dung dịch S2 trong vòng 4 h sau khi chuẩn bị. Thêm 1 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)* và 20,0 ml *dung dịch kali permanganat 0,01 N (CĐ)* vào 20 ml dung dịch S2. Đun sôi hồi lưu trong 3 min và làm nguội nhanh. Thêm 1 g *kali iodid (TT)* và chuẩn độ ngay với *dung dịch natri thiosulfat 0,01 N (CĐ)*, dùng 0,25 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)* làm chỉ thị. Tiến hành chuẩn độ mẫu trắng trong cùng điều kiện, dùng 20 ml *nước* thay cho dung dịch S2. Chênh lệch thể tích giữa hai lần chuẩn độ mẫu trắng và mẫu thử không quá 2,0 ml.

Các amin thơm bậc 1

Không được quá 20 phần triệu.

Lấy 2,5 ml dung dịch A1 thu được khi định tính, thêm 6 ml *nước* và 4 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Lắc mạnh, để tách lớp, và bỏ lớp trên. Lấy lớp nước, thêm 0,4 ml *dung dịch natri nitrit 1 % (TT)* mới pha. Trộn và để yên trong 1 min. Thêm 0,8 ml dung dịch *amoni sulfamat (TT)* 2,5 %, để yên trong 1 min và thêm 2 ml *dung dịch N-(1-naphthyl) ethylendiamin dihydroclorid 0,5 % (TT)*. Sau 30 min, màu của dung dịch tạo thành không được đậm hơn màu của dung dịch chuẩn được chuẩn bị tương tự, nhưng thay lớp nước bằng hỗn hợp gồm 1 ml dung dịch *naphthylamin (TT)* 0,001 % trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, 5 ml *nước* và 4 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

Phụ gia chất dẻo 01

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2) kết nối khối phổ.

Dung dịch chuẩn nội S_3: Dung dịch *di-n-octyl phthalat (TT)* 0,1 % trong *tetrahydrofuran dùng cho sắc ký (TT)*.

Dung dịch chuẩn nội S_4: Dung dịch chứa 5 µg/ml *di-n-octyl phthalat (TT)* trong *ethanol (TT)*.

Dung dịch thử: Cắt 0,2 g nguyên liệu cần kiểm tra thành các mảnh có kích thước mỗi cạnh khoảng 0,5 cm. Hòa tan nguyên liệu vào 12,5 ml dung dịch chuẩn nội S_3, dùng khuấy từ bằng polytetrafluoroethylen. Nguyên liệu sẽ tan hoàn toàn sau 20 min đến 30 min. Thêm từng giọt 37,5 ml *ethanol (TT)*, poly(vinyl clorid) sẽ tủa dưới dạng bột trắng. Ly tâm và pha loãng 1,0 ml dịch trong phía trên thành 50,0 ml bằng *ethanol (TT)*. Nồng độ của chuẩn nội trong dung dịch thử là 5 µg/ml.

Dung dịch chuẩn gốc: Hòa tan 20,0 mg phụ gia chất dẻo

https://trungtamthuoc.com/

01 chuẩn trong dung dịch chuẩn nội S_4 và pha loãng thành 20,0 ml bằng dung dịch chuẩn nội S_4. Dung dịch chuẩn gốc có thể dùng trong vòng 2 tuần khi bảo quản ở 4 °C.

Các dung dịch chuẩn (a1) - (a5): Pha loãng dung dịch chuẩn gốc bằng dung dịch chuẩn nội S_4 để thu được 5 dung dịch chuẩn có chứa từ 10 - 40 µg/ml phụ gia chất dẻo 01 chuẩn.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy (30 m × 0,25 mm) được phủ *phenyl(5) methyl(95)polysiloxan* (độ dày phim 0,25 µm).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí (TT).*

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 20.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0	100
	0 - 3,3	100 → 200
	3,3 - 20	200 → 250
	20 - 22,5	250
	22,5 - 23	250 → 270
	23 - 25	270
	25 - 25,6	270 → 320
	25,6 - 30,6	320
Buồng tiêm		300

Thể tích tiêm: 1 µl.

Detector khối phổ với các thông số sau (điều chỉnh để đạt yêu cầu về độ phù hợp của hệ thống): Hệ thống khối phổ tứ cực có bộ phận ion hóa bắn phá điện tử với chùm electron có năng lượng 70 eV, nhiệt độ nguồn ion hóa 230 °C; hệ thống thu nhận tín hiệu kiểu quét toàn phổ (m/z = 40 - 350) và kiểu đo mảnh (theo dõi 1 ion - SIM).

Độ trễ dung môi: 2,5 min.

Bảng 17.9.9.1 - Các thông số khối phổ cho các phân mảnh kiểu SIM

Chất	Ion 1 (m/z)	Ion 2 (m/z)	Ion 3 (m/z)
Phụ gia chất dẻo 01	149	167	279
DnOP (chuẩn nội)	149	279	167

Thời gian lưu tương đối so với di-n-octyl phthalat (thời gian lưu khoảng 22 min) của phụ gia chất dẻo 01 khoảng 0,80.

Kiểm tra tính đặc hiệu của detector khối phổ bằng cách theo dõi 3 ion khác nhau cho từng chất bằng khối phổ với chế độ SIM. Tỷ lệ ion được xác định từ diện tích pic sau khi tiêm dung dịch chuẩn. Các tỷ lệ trong Bảng 17.9.9.2 là các giá trị tham khảo.

Bảng 17.9.9.2 - Tỷ lệ m/z của các ion và tỷ lệ ion

Chất	Ion 1 (m/z)	Ion 2 (m/z)	Ion 3 (m/z)	Tỷ lệ ion 2/1 (%)	Tỷ lệ ion 3/1 (%)
Phụ gia chất dẻo 01	149	167	279	50	30
DnOP (chuẩn nội)	149	279	167	/	/

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch chuẩn với nồng độ 20 µg/ml, trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của thời gian lưu của pic phụ gia chất dẻo 01 thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được quá 1,0 % và độ lệch chuẩn tương đối của tỷ lệ diện tích pic phụ gia chất dẻo 01 và diện tích pic chuẩn nội thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được quá 3,0 %.

Tiêm các dung dịch chuẩn. Lập đường chuẩn biểu diễn mối tương quan giữa diện tích pic và nồng độ phụ gia chất dẻo 01.

Tính hàm lượng phần trăm của phụ gia chất dẻo 01 có trong nguyên liệu dựa vào đường chuẩn đã lập.

Giới hạn:

Phụ gia chất dẻo 01: Không được quá 40 %.

Phụ gia chất dẻo 03: Rửa tủa B2 thu được trong phép thử định tính có chứa trên phễu lọc xốp với *ethanol (TT)*. Làm khô trên *phosphor pentoxyd (TT)* tới khối lượng không đổi. Khối lượng tủa không được quá 20 mg.

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tủa thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của phụ gia chất dẻo 03 chuẩn.

Phụ gia chất dẻo 04 và 05

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.3).

Bản mỏng: Silica gel F_{254}.

Dung môi khai triển: Toluen (TT).

Các dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị riêng biệt dung dịch chuẩn chứa phụ gia chất dẻo 04 và 05 chuẩn trong *toluen (TT)* nồng độ 10 mg/ml.

Cách tiến hành: Chấm lên bản mỏng 0,5 ml dung dịch A1 thu được từ phép thử Định tính thành một dải kích thước 30 mm × 3 mm. Chấm lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch đối chiếu. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng trong không khí. Cho bản mỏng tiếp xúc với hơi iod trong 5 min. Kiểm tra sắc ký đồ của dung dịch thử và đánh dấu vùng tương ứng với phụ gia chất dẻo 04 và 05 (Rf = 0). Cạo lấy phần silica gel của vùng đã đánh dấu. Tương tự lấy một phần silica gel tương đương ở vùng ngoài sắc ký đồ làm mẫu trắng. Lắc riêng hai mẫu này với 40 ml *methanol (TT)* trong 15 min. Lọc, tráng 2 lần, mỗi lần với 10 ml *methanol (TT)*, gộp dịch tráng vào dịch lọc và bốc hơi tới khô. Chênh lệch khối lượng của 2 cắn không được quá 10 mg.

https://trungtamthuoc.com/

Bari

Không được quá 5 phần triệu.

Xác định bằng phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử trong plasma argon (Phụ lục 4.4).

Dung dịch thử: Nung 1,0 g nguyên liệu cần kiểm tra trong chén nung bằng silica. Hòa cắn bằng 10 ml *acid hydrocloric (TT)* và bốc hơi tới khô trên cách thủy. Thêm vào cắn 20 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*

Dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch bari mẫu 50 phần triệu Ba (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để được dung dịch có chứa 0,25 phần triệu bari.

Đo phổ tại bước sóng phát xạ của bari là 455,40 nm, phổ nền được xác định ở bước sóng 455,30 nm.

Sử dụng dung dịch acid hydrocloric không có bari.

Cadmi

Không được quá 0,6 phần triệu.

Xác định bằng phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Bốc hơi 10 ml dung dịch S1 tới khô. Hòa cắn bằng 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 % (TT),* lọc. Pha loãng dịch lọc thành 10,0 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 1 % (TT).*

Dãy dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch cadmi mẫu 1000 phần triệu Cd (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric 1 % (TT).*

Đo phổ hấp thụ ở bước sóng 228,8 nm, dùng đèn cathod rỗng của cadmi làm nguồn phát xạ và ngọn lửa khí acetylen để nguyên tử hóa mẫu.

Sử dụng dung dịch acid hydrocloric không có cadmi.

Calci

Không được quá 0,07 %.

Xác định bằng phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử trong plasma argon (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch thử đã chuẩn bị để xác định bari.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng *dung dịch calci mẫu 400 phần triệu Ca (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để được dung dịch có chứa 35 phần triệu calci.

Đo phổ tại bước sóng phát xạ của calci là 315,89 nm, phổ nền được xác định ở bước sóng 315,60 nm.

Sử dụng dung dịch acid hydrocloric không có calci.

Thiếc

Không được quá 20 phần triệu.

Xác định bằng phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử trong plasma argon (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Pha loãng 10 lần dung dịch S1 với *nước* ngay trước khi dùng.

Dung dịch chuẩn: Lấy 2 ml *dung dịch thiếc mẫu 5 phần triệu Sn (TT)* cho vào bình định mức 50 ml có chứa 5 ml *dung dịch acid sulfuric 20 % (TT),* thêm *nước* đến đủ 50 ml, pha ngay trước khi dùng.

Đo phổ tại bước sóng phát xạ của thiếc là 189,99 nm, phổ nền được xác định ở bước sóng 190,10 nm.

Sử dụng dung dịch acid sulfuric không có thiếc.

Kẽm

Không được quá 0,2 %.

Xác định bằng phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Pha loãng 100 lần dung dịch S1 với *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).*

Dãy dung dịch chuẩn: 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 213,9 nm, dùng đèn cathod rỗng của kẽm làm nguồn phát xạ và đèn khí acetylen để nguyên tử hóa mẫu.

Sử dụng dung dịch acid hydrocloric không có kẽm.

Kim loại nặng

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Thêm 0,5 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)* vào 10 ml dung dịch S1, sau đó cho thêm *dung dịch natri hydroxyd 40 % (TT)* cho đến khi có màu hồng nhạt. Thêm *nước* đến đủ 25 ml.

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

Các chất chiết được bằng nước

Không được quá 0,3 %.

Bốc hơi 50 ml dung dịch S2 đến khô trên cách thủy và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi. Dùng mẫu trắng là 50,0 ml *nước*.

Khối lượng cắn so với mẫu trắng không được lớn hơn 7,5 mg.

Định lượng

Lấy 50,0 mg mẫu thử, tiến hành đốt trong oxygen (Phụ lục 10.19), thêm 20 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* làm dung dịch hấp thụ sản phẩm đốt. Thêm 2,5 ml *acid nitric (TT)* vào dung dịch thu được. 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). Song song tiến hành mẫu trắng.

1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 6,25 mg poly(vinyl clorid).

https://trungtamthuoc.com/

17.9.10 POLY(VINYL CLORID) KHÔNG HÓA DẺO DÙNG ĐỂ SẢN XUẤT ĐỒ ĐỰNG THUỐC DẠNG RẮN VÀ DẠNG LỎNG KHÔNG DÙNG ĐƯỜNG TIÊM

1. POLY(VINYL CLORID) KHÔNG HÓA DẺO DÙNG ĐỂ SẢN XUẤT ĐỒ ĐỰNG THUỐC DẠNG LỎNG KHÔNG DÙNG ĐƯỜNG TIÊM

Poly(vinyl clorid) không hóa dẻo đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận dưới đây phù hợp để sản xuất đồ đựng cho các dạng thuốc lỏng không dùng đường tiêm, cũng có thể sử dụng để sản xuất đồ đựng cho các dạng thuốc rắn dùng đường uống và trong một số trường hợp, tùy thuộc vào các nghiên cứu đặc biệt về khả năng tương thích của đồ đựng với đồ chứa ở trong, có thể dùng để sản xuất đồ đựng thuốc đặt. Chúng bao gồm 1 hoặc nhiều poly(vinyl clorid/vinyl acetat) hoặc hỗn hợp của poly(vinyl clorid) và poly(vinyl acetat) hoặc poly(vinyl clorid).

Hàm lượng clor được biểu diện dưới dạng poly(vinyl clorid) không được nhỏ hơn 80 %.

Nguyên liệu có thể chứa không quá 15 % copolymer dựa trên acid acrylic và/hoặc acid metacrylic và/hoặc este của hai acid này và/hoặc styren và/hoặc butadien.

Chế tạo

Nguyên liệu thuộc loại poly(vinyl clorid) không hóa dẻo được chế tạo bằng phương pháp polymer hóa, đảm bảo dư lượng vinyl clorid phải ít hơn 1 phần triệu. Phương pháp sản xuất phải được thẩm định, sản phẩm phải đạt các phép thử sau đây.

Vinyl clorid

Không được quá 1 phần triệu. Phương pháp sắc ký khí tiêm pha hơi (head-space) (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Sử dụng microsyring, tiêm 10 µl *ether (TT)* vào 20,0 ml *dimethylacetamid (TT)*, chú ý để ngập đầu kim trong dung môi. Ngay trước khi dùng, pha loãng dung dịch thu được 1000 lần bằng *dimethylacetamid (TT)*.

Dung dịch thử: Cho 1,000 g nguyên liệu cần kiểm tra vào lọ dung tích 50 ml, thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội. Đậy kín và kẹp nắp lọ chắc chắn. Lắc, tránh để chất lỏng tiếp xúc với nắp lọ. Đặt lọ vào trong cách thủy ở (60 ± 1) °C trong 2 h.

Dung dịch gốc vinyl clorid: Chuẩn bị trong tủ hốt. Cho 50,0 ml *dimethylacetamid (TT)* vào lọ hoặc bình thủy tinh dung tích 50 ml. Đậy kín và kẹp nắp lọ chắc chắn, cân với độ chính xác tới 0,1 mg. Dùng bơm tiêm polyethylen hoặc polypropylen dung tích 50 ml, hút khí *vinyl clorid* vào bơm tiêm, để cho khí tiếp xúc trong khoảng 3 min, đẩy khí ra khỏi bơm tiêm và hút lại 50 ml khí *vinyl clorid*. Lắp kim vào bơm tiêm, đẩy piston để giảm thể tích, giữ lại 25 ml khí trong bơm. Tiêm chậm 25 ml khí *vinyl clorid* còn lại vào lọ, lắc nhẹ và tránh để chất lỏng tiếp xúc với kim. Cân lại lọ, khối lượng tăng lên khoảng 60 mg (1 µl dung dịch thu được có chứa khoảng 1,2 µg vinyl clorid). Để yên trong 2 h. Bảo quản dung dịch gốc này trong tủ lạnh.

Dung dịch vinyl clorid chuẩn: Hỗn hợp gồm 3 thể tích *dimethylacetamid (TT)* và 1 thể tích dung dịch gốc vinyl clorid.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 6 lọ dung tích 50 ml, thêm vào mỗi lọ 10,0 ml dung dịch chuẩn nội. Đậy kín và kẹp nắp lọ chắc chắn. Tiêm lần lượt 1 µl, 2 µl, 3 µl, 5 µl và 10 µl dung dịch vinyl clorid chuẩn vào 5 lọ. Dung dịch trong 6 lọ có chứa lần lượt 0 µg, khoảng 0,3 µg; 0,6 µg; 0,9 µg; 1,5 µg và 3 µg vinyl clorid. Lắc, tránh để chất lỏng tiếp xúc với nút. Đặt lọ vào trong cách thủy ở (60 ± 1) °C trong 2 h.

Điều kiện sắc ký:

Cột thép không gỉ dài 3 m, đường kính trong 3 mm được nhồi pha tĩnh *diatomit silan hóa dùng cho sắc ký khí đã tẩm 5 % (kl/kl) dimethylstearylamid và 5 % (kl/kl) macrogol 400.*

Khí mang: *Nitrogen dùng cho sắc ký khí (TT).*

Tốc độ dòng: 30 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ: cột 45 °C, buồng tiêm 100 °C và detector 150 °C.

Thể tích tiêm: 1 ml mẫu đã hóa hơi (head-space).

Tính hàm lượng vinyl clorid theo đường chuẩn.

Các chất phụ gia

Một số chất phụ gia được thêm vào polymer để nguyên liệu có đặc tính cơ, hóa lý phù hợp với mục đích sử dụng. Giới hạn chất phụ gia được phép tối đa có trong mỗi sản phẩm như sau:

Dầu đậu nành epoxy hóa (phụ gia chất dẻo 04) có hàm lượng oxy oxiran (tỷ lệ oxy trong liên kết epoxy) từ 6 % đến 8 % và chỉ số iod không lớn hơn 6: Không được quá 8 %.

Muối canxi hoặc muối kẽm của acid béo có nhiều hơn 7 nguyên tử cacbon: không được quá 1,5 % hoặc hỗn hợp của chúng không được quá 1,5 %.

Dầu hoặc este đã hydrogen hóa của acid béo: Không được quá 2 %.

Sáp, parafin lỏng, macrogol ester, sobitol: Với mỗi chất, không được quá 1,5 %.

2,4-dinonylphenyl phosphit hoặc di(4-nonylphenyl) phosphit hoặc tris(nonylphenyl) phosphit: Không được quá 1 %.

Có thể chứa một trong các nhóm chất ổn định sau:

– Thiếc dưới dạng di(isooctyl)-2,2′-[(dioctylstannylen) bis(thio)]diacetat chứa khoảng 27 % tri(isooctyl) 2,2′,2″-[(monooctylstannylidyn)tris(thio)]triacetat: Không được quá 0,25 %.

– Thiếc dưới dạng hỗn hợp chứa không quá 76 % di (isooctyl) 2,2′-[(dimetylstannylen)bis(thio)]diacetat và không quá 85 % tri (isooctyl)-2,2′,2″-[(monomethylstannylidyne)tris (thio)] triacetate: Không được quá 0,25 %.

https://trungtamthuoc.com/

– 1-phenyleicosan-1,3-dion (benzoylstearoylmethan) hoặc 2-(4-dodecylphenyl) indol hoặc didodecyl 1,4-dihydro pyridin-2,6-dimethyl-3,5-dicarboxylat: Không được quá 1 % hoặc không được quá 1 % hỗn hợp của 2 trong số 3 chất này.

Chất tạo màu có thể được thêm vào với điều kiện sự an toàn của nguyên liệu phải đáp ứng yêu cầu của cơ quan quản lý.

Nguyên liệu có thể được làm trắng bằng titan dioxyd.

Nhà cung cấp phải chứng minh được thành phần của mẫu thử phù hợp cho từng lô sản phẩm.

Tính chất

Nguyên liệu dưới dạng bột, hạt, cốm, các phiến có độ dày khác nhau hoặc đã được chế tạo thành các đồ đựng. Thực tế không tan trong nước, tan trong tetrahydrofuran, khó tan trong methylen clorid, không tan trong ethanol khan. Khi đốt tạo ngọn lửa màu vàng cam viền xanh lá cây, và tạo khói đen dày đặc.

Định tính

Hòa tan cắn A (ở dung dịch S2) trong 5 ml *tetrahydrofuran (TT)*, cho vài giọt dung dịch thu được lên phiến natri clorid, bốc hơi tới khô trong tủ sấy từ 100 °C đến 105 °C.

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) thu được phải có các cực đại hấp thụ ở số sóng 2910 cm^{-1}, 1425 cm^{-1}, 1330 cm^{-1}, 1252 cm^{-1}, 958 cm^{-1}, 690 cm^{-1} (được phép ± 5 cm^{-1}).

Các phép thử

Nếu cần, có thể cắt mẫu nguyên liệu cần kiểm tra thành các mảnh có kích thước mỗi cạnh không lớn hơn 1 cm.

Dung dịch S1: Cho 25 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình thủy tinh borosilicat. Thêm 500 ml *nước* và đậy bình bằng 1 cốc thủy tinh borosilicat. Làm nóng bằng cách hấp ở (121 ± 2) °C trong 20 min. Để nguội và gạn lấy dung dịch. Thêm *nước* đến vừa đủ 500 ml.

Độ trong và màu sắc của dung dịch S1: Dung dịch S1 không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Độ hấp thụ của dung dịch S1: Bốc hơi 100 ml dung dịch S1 tới khô. Hòa tan cắn trong 5 ml *hexan (TT)*. Lọc, nếu cần, qua bộ lọc đã được tráng trước bằng *hexan (TT)*. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc ở bước sóng từ 250 nm đến 310 nm không được lớn hơn 0,25.

Dung dịch S2: Hòa tan 5,0 g nguyên liệu cần kiểm tra trong 80 ml *tetrahydrofuran (TT)* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Lọc, nếu cần, dung dịch thu được vẫn có thể hơi đục. Lấy 20 ml dịch lọc, nhỏ từng giọt và vừa nhỏ vừa lắc nhẹ, vào 70 ml *ethanol 96 % (TT)*. Làm lạnh trong đá trong 1 h. Lọc hoặc ly tâm để thu lấy cắn A. Rửa cắn A bằng *ethanol 96 % (TT)*, gộp nước rửa và phần dịch lọc thu được khi lọc để thu cắn A (hoặc phần chất lỏng sau ly tâm để thu cắn A) và thêm *ethanol 96 % (TT)* vừa đủ 100 ml.

Độ hấp thụ của dung dịch S2: Xác định trong khoảng bước sóng 250 nm đến 330 nm (Phụ lục 4.1). Không được quá 0,2 đối với nguyên liệu có thêm thiếc làm chất ổn định hoặc 0,4 đối với các nguyên liệu khác.

Dung dịch S3: Cho 5 g nguyên liệu cần kiểm tra vào một bình thủy tinh borosilicat. Thêm 100 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và đun sôi hồi lưu trong 1 h. Để nguội và để cho chất rắn lắng xuống đáy bình.

Bari

Không được quá 2 phần triệu.

Xác định bằng phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử trong plasma argon (Phụ lục 4.4).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch S3.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng *dung dịch bari mẫu 50 phần triệu Ba (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để được dung dịch có chứa 0,1 phần triệu bari.

Đo phổ tại bước sóng phát xạ của bari là 455,40 nm, phổ nền được xác định ở bước sóng 455,30 nm.

Sử dụng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M không có bari.

Độ phát xạ tại 455,40 nm của dung dịch thử không được lớn hơn của dung dịch đối chiếu.

Cadmi

Không được quá 0,6 phần triệu.

Xác định bằng phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch S3.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng *dung dịch cadmi mẫu 1000 phần triệu Cd (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* để được dung dịch có chứa 0,03 phần triệu cadmi.

Đo phổ hấp thụ ở bước sóng 228,8 nm, dùng đèn cathod rỗng của cadmi làm nguồn phát xạ và ngọn lửa khí acetylen để nguyên tử hóa mẫu.

Sử dụng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M không có cadmi.

Độ hấp thụ tại 228,8 nm của dung dịch thử không được lớn hơn của dung dịch đối chiếu.

Nguyên liệu dùng chất ổn định có chứa thiếc

Không được quá 0,25 % Sn.

Dung dịch thiếc gốc: Pha loãng 81 mg phụ gia chất dẻo 23 chuẩn trong 100,0 ml *tetrahydrofuran (TT)*.

Dung dịch thiếc chuẩn: Pha loãng 20 ml dung dịch thiếc gốc thành 100,0 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*.

Dung dịch thử: Lấy 0,10 ml dung dịch S2 vào ống thử, thêm 0,05 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, 0,5 ml *dung dịch kali iodid (TT)* và 5 ml *ethanol 96 % (TT)*. Trộn đều và để 5 min. Thêm 9 ml *nước* và 0,1 ml dung dịch *natri sulfit (TT)* 0,5 % và trộn đều. Tiếp tục thêm 1,5 ml dung dịch *dithizon (TT)* 0,05 % mới pha trong *cloroform (TT)* đã được pha loãng 100 lần bằng *methylen clorid (TT)*. Lắc 15 s và để yên 2 min.

Dung dịch đối chiếu: Tiến hành song song như dung dịch thử, dùng 0,10 ml dung dịch thiếc chuẩn.

https://trungtamthuoc.com/

Màu tím của lớp dưới thu được trong dung dịch thử không được đậm hơn trong dung dịch đối chiếu.
Màu xanh lục của dung dịch dithizon chuyển sang màu hồng khi có mặt thiếc.

Nguyên liệu dùng chất ổn định không chứa thiếc
Không được quá 25 phần triệu Sn.
Dung dịch thử: Lấy 5 ml dung dịch S2 vào ống thử, thêm 0,05 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và 0,5 ml *dung dịch kali iodid (TT)*. Trộn đều và để 5 min. Thêm 9 ml *nước* và 0,1 ml dung dịch *natri sulfit (TT)* 0,5 % và trộn đều. Nếu dung dịch tạo thành có màu, thêm từng phần 0,05 ml dung dịch *natri sulfit (TT) 0,5 %*. Tiếp tục thêm 1,5 ml dung dịch *dithizon (TT)* 0,05 % mới pha trong *cloroform (TT)* đã được pha loãng 100 lần bằng *methylen clorid (TT)*. Lắc 15 s và để yên 2 min.
Dung dịch đối chiếu: Tiến hành song song như dung dịch thử, dùng 0,05 ml dung dịch thiếc chuẩn (Xem phép thử Nguyên liệu dùng chất ổn định có chứa thiếc).
Màu tím của lớp dưới thu được trong dung dịch thử không được đậm hơn màu tím thu được trong dung dịch đối chiếu.

Kim loại nặng
Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 12 ml dung dịch S3 thử theo phương pháp 1. Dùng 10 ml *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để pha dung dịch đối chiếu.

Kẽm
Không được quá 100 phần triệu.
Xác định bằng phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).
Dung dịch thử: Pha loãng 10 lần dung dịch S3 bằng *nước*.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng *dung dịch kẽm mẫu 5 mg Zn/ml (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* để thu được dung dịch có chứa 0,50 phần triệu Zn.
Độ hấp thụ ở bước sóng 214,0 nm của dung dịch thử không được lớn hơn của dung dịch đối chiếu.
Sử dụng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M không có kẽm.

Tro sulfat (Phụ lục 9.9, phương pháp 2)
Không được quá 1,0 %. Dùng 1,0 g nguyên liệu cần kiểm tra.
Không được quá 4,0 % với nguyên liệu được làm trắng bằng titani dioxyd.

Định lượng
Lấy 50,0 mg mẫu thử, tiến hành đốt trong oxygen (Phụ lục 10.19), thêm 20 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* làm dung dịch hấp thụ sản phẩm đốt. Thêm 2,5 ml *acid nitric (TT)* vào dung dịch thu được. 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). Song song tiến hành mẫu trắng.
1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 6,25 mg poly(vinyl clorid).

2. POLY(VINYL CLORID) KHÔNG HÓA DẺO DÙNG ĐỂ SẢN XUẤT ĐỒ ĐỰNG THUỐC DẠNG RẮN DÙNG ĐƯỜNG UỐNG

Đáp ứng yêu cầu các phép thử của mục Poly(vinyl clorid) dùng để sản xuất đồ đựng thuốc dạng lỏng không dùng đường tiêm, trừ một số thay đổi sau:

Các chất phụ gia
Tùy thuộc vào mục đích sử dụng của nguyên liệu polymer mà có thể thêm các chất phụ gia để tối ưu hóa quá trình xử lý hoặc các tính chất hóa học, vật lý và cơ học của nguyên liệu. Các chất phụ gia và hàm lượng tối đa cho phép của từng chất như sau:
– Dầu đậu nành epoxy hóa (phụ gia chất dẻo 04) có hàm lượng oxy oxiran (tỷ lệ oxy trong liên kết epoxy) từ 6 % đến 8 % và chỉ số iod không lớn hơn 6 trong nguyên liệu dùng thiếc làm chất ổn định: Không được quá 2 %.
– Dầu đậu nành epoxy hóa (phụ gia chất dẻo 04) có hàm lượng oxy oxiran (tỷ lệ oxy trong liên kết epoxy) từ 6 % đến 8 % và chỉ số iod không lớn hơn 6 trong nguyên liệu không dùng thiếc làm chất ổn định: Không được quá 3 %.
– Muối canxi, magnesi hoặc muối kẽm của acid béo có nhiều hơn 7 nguyên tử cacbon: không được quá 1,5 % hoặc hỗn hợp của chúng không được quá 1,5 %.
– Sáp: Không được quá 4 %.
– Parafin lỏng: Không được quá 1,5 %.
– Dầu hoặc este đã hydrogen hóa của acid béo: Không được quá 2 %.
– Tổng phần trăm của 3 chất sáp, parafin lỏng và dầu hoặc este đã hydrogen hóa của acid béo: Không được quá 4 %.
– Sorbitol, macrogol ester: Với mỗi chất, không được quá 1,5 %.
– Calci carbonat, silica, 2,4-dinonylphenyl phosphit hoặc di(4-nonylphenyl) phosphit hoặc tris(nonylphenyl) phosphit: Với mỗi chất, không được quá 1 %.
– Có thể chứa một trong các nhóm chất ổn định sau:
Thiếc dưới dạng di(isooctyl)2,2′-[(dioctylstannylen) bis(thio)]diacetatchứa27%tri(isooctyl)2,2′2″-[(monooctyl stannylidyn)tris(thio)]triacetat: Không được quá 0,25 %.
Thiếc dưới dạng tri(isooctyl)2,2′2″-[(monooctyl stannylidyn)tris(thio)]triacetat: Không được quá 0,25 %.
Thiếc dưới dạng hỗn hợp chứa không quá 76 % di(isooctyl) 2,2′-[(dimethylstannylene)bis(thio)]diacetat và không quá 85 % tri(isooctyl) 2,2′,2″-[(monomethylstannylidyn)tris (thio)]triacetate: Không được quá 0,25 %.
1-phenyleicosan-1,3-dion (benzoylstearoylmethan): Không được quá 1 %.
Chất tạo màu có thể được thêm vào khi chứng minh được sự an toàn của nguyên liệu đáp ứng yêu cầu của cơ quan quản lý. Nguyên liệu có thể được làm trắng bằng titan dioxyd.

https://trungtamthuoc.com/

Nhà cung cấp phải chứng minh được thành phần của mẫu kiểm tra phù hợp cho từng lô sản phẩm.

Độ hấp thụ của dung dịch S1: Bốc hơi 100 ml dung dịch S1 tới khô. Hòa tan cắn trong 5 ml *hexan (TT)*. Lọc, nếu cần, qua bộ lọc đã được tráng trước bằng *hexan (TT)*. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc ở bước sóng từ 250 nm đến 310 nm không được lớn hơn 0,3.

Độ hấp thụ của dung dịch S2: Xác định trong khoảng bước sóng 250 nm đến 330 nm (Phụ lục 4.1). Không được quá 1,0 đối với nguyên liệu không chứa 1-phenyleicosan-1,3-dion, xác định trên dung dịch S2. Không được quá 0,4 đối với nguyên liệu chứa 1-phenyleicosan-1,3-dion, xác định trên dung dịch S2 đã pha loãng 10 lần với *ethanol 96 % (TT)*.

Cadmi và bari: Không cần kiểm tra.

Sưu tầm và chia sẻ bởi
Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

https://trungtamthuoc.com/

MỤC LỤC TRA CỨU

Sưu tầm và chia sẻ bởi
Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

https://trungtamthuoc.com/

A

Abacavir sulfat, 3, P-5
Acarbose, 1432
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, 1438, 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
Alpha amylase, 1440
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), 1645
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, 1646
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, 1448
Bài hương thảo, 1223

https://trungtamthuoc.com/

Bán biên liên, 1078
Bán biên tô, 1223
Bán chi liên, 1079
Bán hạ (thân rễ), 1080
Bán hạ bắc, 1080
Bán hạ nam, 1647
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 chi (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, 1462
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, 1474
Bột pha hỗn dịch roxithromycin, 846
Bột pha hỗn dịch sucralfat, 1616
Bột pha tiêm amoxicilin, 1441
Bột pha tiêm amoxicilin và acid clavulanic, 82
Bột pha tiêm ampicilin, 1445
Bột pha tiêm ampicilin và sulbactam, 97
Bột pha tiêm artesunat, 113
Bột pha tiêm benzylpenicilin, 1451
Bột pha tiêm benzathin benzylpenicilin, 137
Bột pha tiêm cefazolin, 1466
Bột pha tiêm cefepim, 1467
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 meropenem, 1552
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, 1453
Bupivacain hydroclorid, 1455, 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, 1643
Các chuyên luận dược liệu, 1061, 1643
Các chuyên luận huyết thanh, sinh phẩm và vắc xin, 987
Các chuyên luận nguyên liệu hóa dược và thành phẩm hóa dược, 1, 1429
Các chuyên luận thuốc cổ truyền, 1405
Các cơ quan và đơn vị tham gia xây dựng Bản bổ sung Dược điển Việt Nam V, lxiv
Các cơ quan và đơn vị tham gia xây dựng Dược điển Việt Nam V, xxi

https://trungtamthuoc.com/

Các cộng tác viên, xix, lxiii
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, PL-481
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 bổ 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, 1649
Cao lỏng hoắc hương chính khí, 1409
Cao lỏng tứ nghịch, 1411
Cao tang cúc ẩm, 1412
Cao thuốc, PL-9
Captopril, 185, P-18
Carbamazepin, 188, P-18
Carbidopa, 1458
Carbomer, 191
Carmelose, 1460
Carmelose calci, 192
Carmelose natri, 193
Cát căn, 1672
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, 1470
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

https://trungtamthuoc.com/

Chi thực, 1110
Chi 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, 1656
Chóc chuột, 1647
Chymotrypsin, 258
Cilastatin natri, 1478
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, 1484
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 sữa lá lớn, 1652
Cỏ sữa lá nhỏ, 1654
Cỏ the, 1120
Cỏ tranh (thân rễ), 1118
Cỏ xước (rễ), 1119
Cóc mẳn, 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
Công cộng, 1680
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, 1647
Củ chóc chuột, 1647
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, lxv
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), 1655
Dây ruột gà, 1064
Dây thìa canh, 1139

https://trungtamthuoc.com/

Dây vằng, 1109
Dexamethason, 326, P-28
Dexamethason acetat, 329
Dexamethason natri phosphat, 331
Dexclorpheniramin maleat, 334
Dexpanthenol, 337
Dextromethorphan hydrobromid, 338
Dextrose khan, 1524
Dextrose ngậm một phân tử nước, 1525
Diazepam, 340
Dịch phân tán 30 % của acid methacrylic và ethyl acrylat đồng trùng hợp (1 : 1), 1491
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, 1656
Diltiazem hydroclorid, 350
Dimenhydrinat, 352, P-30
Dimercaprol, 355
Diphenhydramin hydroclorid, 356, P-30
Domperidon maleat, 360
Doxycyclin hyclat, 1494
Doxycyclin hydroclorid, 1494
Dụng cụ đo thể tích, PL-117
Dụng cụ tiêm truyền đã tiệt khuẩn (bộ dây truyền dịch), PL-510
Dung dịch acid boric 3 %, 28
Dung dịch clorhexidin gluconat, 1496, P-24
Dung dịch đậm đặc pha tiêm kali clorid, 530
Dung dịch formaldehyd, 425
Dung dịch glyceryl trinitrat, 1498
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 B12 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

https://trungtamthuoc.com/

Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm không phải thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt, PL-500
Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm nhỏ mắt, PL-502
Đồ đựng bằng chất dẻo dùng cho chế phẩm thuốc tiêm, PL-501
Đồ đựng bằng kim loại cho thuốc mỡ tra mắt, PL-492
Đồ đựng bằng thủy tinh dùng cho chế phẩm dược, PL-486
Đồ đựng cấp 1 dùng cho chế phẩm dược, PL-485
Đồ đựng máu và các chế phẩm máu, PL-434
Đồ đựng và nút bằng chất dẻo, PL-493
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, 1500
Erythromycin, 1501, P-31
Erythromycin ethyl succinat, 1504, P-32
Erythromycin stearat, 1507, P-32
Erythrosin, 388
Esomeprazol magnesi trihydrat, 390
Ethylcelulose, 1509
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, 1512
Fexofenadin hydroclorid, 414, P-33
Flucloxacilin natri, 417, P-34
Fluconazol, 419
Fluocinolon acetonid, 1513
Fluocinolon acetonid dihydrat, 422, P-34
Formalin, 425
Furosemid, 425

G

Gabapentin, 428
Gạc hươu, 1234
Gai (rễ), 1176
Gai chống, 1075
Gai sầu, 1075
Gấc (áo hạt), 1176
Gấc (hạt), 1177
Gelatin, 432
Gemfibrozil, 1515
Gentamicin sulfat, 435
Giảo cổ lam, 1178
Giằng xay, 1122
Giần sàng, 1375
Giới hạn cho phép về thể tích của các thuốc dạng lỏng, PL-248
Giun đất, 1166
Glibenclamid, 1518
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, 1524
Glucose ngậm một phân tử nước, 1525
Glutathion, 462
Glycerin, 464, P-36, P-37
Glycerol, 464
Glycerol monostearat 40 - 55, 466
Gỗ vang, 1354

https://trungtamthuoc.com/

Griseofulvin, 470, P-37
Guaifenesin, 473
Gừng (thân rễ), 1179

H

Hà thủ ô đỏ (rễ củ), 1658
Hà thủ ô đỏ đã chế biến, 1660
Hà thủ ô trắng (rễ), 1181
Hạ khô thảo (cụm quả), 1182
Hải mã, 1093
Hải sài, 1237
Haloperidol, 1528, P-38
Halothan, 476, P-38
Hành lào, 1312
Hạnh đắng, 1214
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), 1661
Hồ tiêu (quả), 1196
Hội đồng Dược điển Việt Nam V, xvii
Hội đồng Dược điển Việt Nam VI, lxi
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, 1530
Hyoscin butylbromid, 496, P-40

I

Ibuprofen, 498, P-40
Ích mẫu, 1207
Ích trí (quả), 1209
Imipenem monohydrat, 1531
Imipramin hydroclorid, 1533
Indapamid, 505
Indinavir sulfat, 508, P-41
Indomethacin, 1534, P-41
Interferon alpha 2, 994

https://trungtamthuoc.com/

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
Ké đầu ngựa (quả), 1210
Kem aciclovir, 1435
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), 1663
Khiếm thực nam, 1128
Khiên ngưu tử, 1082
Khoản đông hoa, 1213
Khổ diệp, 1680
Khổ hạnh nhân, 1214
Khổ qua, 1257
Khổ sâm (lá và cành), 1215
Khôi (lá), 1217
Khua lình, 1658
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 monohydrat, 1537
Lai phục tử, 1094
Lamivudin, 547, P-44
Lanolin khan, 552
Lansoprazol, 1538
Lấy mẫu dược liệu, PL-271
Lẹo trắng,1250
Levamisol hydroclorid, 559
Levodopa, 1542, 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, 1673
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, 1663
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

https://trungtamthuoc.com/

Lộc giác giao, 1234
Lộc giác sương, 1235
Lộc nhung, 1236
Lời nói đầu, xi, lix
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
Má ón, 1658
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, 1547
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
Medroxyprogesteron acetat, 1550
Mefloquin hydroclorid, 612
Meloxicam, 615, P-47
Menthol racemic, 617
Menthol tả tuyền, 619
Meprobamat, 620
Mercurocrom, 621
Meropenem trihydrat, 1551
Mesalazin, 1553
Metformin hydroclorid, 1556, 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, 1558, P-48
Methylprednisolon acetat, 1560, P-49
Metoclopramid, 1562
Metoclopramid hydroclorid, 640
Metoprolol succinat, 1565
Metoprolol tartrat, 1567
Metronidazol, 643, P-50
Miconazol, 647
Miên tỳ giải, 1366
Miết giáp, 1249
Mò đỏ, 1376
Mò hoa trắng, 1250
Mò mâm xôi, 1250
Mỏ quạ (lá), 1250
Morphin hydroclorid, 649, P-50
Moxifloxacin hydroclorid, 1571
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), 1664
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), 1665
Mực hoa trắng, 1251
Mướp đắng (quả), 1257

https://trungtamthuoc.com/

N

Nāloxon 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, 1443
Nang amoxicilin và cloxacilin, 88
Nang ampicilin, 1447
Nang arginin, 104
Nang artemether, 106
Nang azithromycin, 128
Nang cefaclor, 1461
Nang cefadroxil, 1463
Nang cefdinir, 212
Nang cefixim, 217
Nang cefpodoxim, 227
Nang cefradin, 231
Nang celecoxib, 1472
Nang cephalexin, 1475
Nang clarithromycin, 1480
Nang clindamycin, 1483
Nang clofazimin, 279
Nang cloramphenicol, 1485
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 gemfibrozil, 1516
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 nifuroxazid, 1579
Nang ofloxacin, 1581
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, 1539
Nang tan trong ruột omeprazol, 702
Nang tetracyclin hydroclorid, 1623
Nang tramadol, 1630
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 hydroxyd, 1577
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), 1667
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-515

https://trungtamthuoc.com/

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, 1578, 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-513
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 siêu tinh khiết, 1580
Nước tinh khiết, 690
Nước vô khuẩn để tiêm, 691
Nystatin, 694

O

Ofloxacin, 697
Omeprazol, 701
Oresol, 704
Oseltamivir phosphat, 706
Ouabain, 709
Oxacilin natri monohydrat, 710
Oxygen, 712
Oxymetazolin hydroclorid, 714
Oxytetracyclin dihydrat, 1584
Oxytetracyclin hydroclorid, 1586

Ô

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

Pancreatin, 1587
Pantoprazol natri, 721
Pantoprazol natri sesquihydrat, 721
Papaverin hydroclorid, 724, P-53
Paracetamol, 726, P-53
Parafin mềm trắng, 1636
Parafin mềm vàng, 1638
Pefloxacin mesilat, 737
Penicilamin, 740
Pepsin, 742
Perindopril Erbumin, 744
Perindopril *tert*-butylamin, 744
Pethidin hydroclorid, 747, P-54
Phá cố chỉ, 1088
Phan tả diệp (lá), 1668
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 kỷ, 1289
Phenobarbital, 748, P-54
Phenol, 750
Phenoxymethylpenicilin, 1591
Phenoxymethylpenicilin kali, 1593
Phenylpropanolamin hydroclorid, 755

https://trungtamthuoc.com/

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 phản ứng sinh học, PL-503
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, 1594
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
Polyamid-6 (PA-6) dùng làm đồ đựng chế phẩm không phải thuốc tiêm, PL-521
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
Poly(vinyl clorid) hóa dẻo dùng để sản xuất đồ đựng dung dịch tiêm truyền, PL-523
Poly(vinyl clorid) không hóa dẻo dùng để sản xuất đồ đựng thuốc dạng rắn và dạng lỏng không dùng đường tiêm, PL-527
Praziquantel, 785
Prednisolon, 787, P-56
Prednison, 1596
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
Pryrantel embonat, 808
Pyrantel pamoat, 808
Pyrazinamid, 810, P-59
Pyridoxin hydroclorid, 812, P-60
Pyrimethamin, 814, P-60

https://trungtamthuoc.com/

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
Quỷ châm thảo, 1172

R

Ramipril, 824, P-61
Ranitidin hydroclorid, 826, P-61
Rau đắng đất, 1669
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
Ribavirin, 1603
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, 1671
Sài hồ (rễ), 1307
Sài hồ nam, 1236
Salbutamol, 851, P-62
Salbutamol sulfat, 1605, P-63
Sáp ong trắng, 1309
Sáp ong vàng, 1309
Sắt (II) sulfat, 860
Sắn dây (rễ củ), 1672
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), 1673
Sen (lá), 1316
Sertralin hydroclorid, 1609
Silicon, PL-432
Simeticon, 1612
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
Spironolacton, 1613
Stavudin, 872
Stearyl alcol, 875
Streptomycin sulfat, 876

https://trungtamthuoc.com/

Strychnin sulfat, 879
Sucralfat, 880
Sulbactam natri, 1618
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, 1674
Tang thầm, 1137
Tartrazin, 902
Táo (hạt), 1323
Táo nhân, 1323
Tạo giác, 1087
Tạo giác thích, 1086
Tắc kè, 1324
Tằm vôi, 1326
Tâm sen, 1314
Tầm gửi, 1325
Tầm gửi trên cây dâu, 1674
Tần giao (rễ), 1326
Tất bát (quả), 1327
Telmisartan, 904
Tenoxicam, 906
Terbutalin sulfat, 909
Terfenadin, 1621, 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 (thân rễ), 1676
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, 1536
Thuốc mỡ nystatin, 695
Thuốc mỡ tra mắt tetracyclin hydroclorid, 917

https://trungtamthuoc.com/

Thuốc nang, PL-19
Thuốc nhỏ mắt betamethason, 150
Thuốc nhỏ mắt ciprofloxacin, 269
Thuốc nhỏ mắt, PL-20
Thuốc nhỏ mắt cloramphenicol, 1487
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 moxifloxacin, 1573
Thuốc nhỏ mắt natri clorid 0,9 %, 660
Thuốc nhỏ mắt neomycin, 669
Thuốc nhỏ mắt ofloxacin, 699
Thuốc nhỏ mắt tobramycin, 1627
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, 1439
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, 1492
Thuốc tiêm dimercaprol, 356
Thuốc tiêm epinephrin, 1439
Thuốc tiêm ephedrin hydroclorid, 377
Thuốc tiêm gentamicin, 437
Thuốc tiêm glucose, 461
Thuốc tiêm hydrocortison acetat, 1529
Thuốc tiêm hydroxocobalamin, 491
Thuốc tiêm kanamycin, 534
Thuốc tiêm lidocain, 574
Thuốc tiêm lincomycin, 577
Thuốc tiêm methylprednisolon acetat, 638
Thuốc tiêm metoclopramid, 1563
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, 1628
Thuốc tiêm tramadol, 1631
Thuốc tiêm truyền glucose, 1527
Thuốc tiêm truyền metronidazol, 644
Thuốc tiêm truyền natri clorid đẳng trương, 1577
Thuốc tiêm truyền paracetamol, 1590
Thuốc tiêm vitamin B1, 924
Thuốc tiêm vitamin B6, 813
Thuốc tiêm vitamin C, 24
Thuốc viên nén, PL-28
Thuyền thoái, 1346
Thủy xương bồ (thân rễ), 1677
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 biến tính vật lý, 1626
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, 1626
Tinh bột tiền gel hóa, 1626

https://trungtamthuoc.com/

Tinh dầu bạc hà, 1678
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, 1679
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, 1632, 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
Valsartan, 1633
Vancomycin hydroclorid, 969
Vàng đắng (thân), 1368
Vanilin, 971
Vaselin trắng, 1636
Vaselin vàng, 1638
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 (DTwP - 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

https://trungtamthuoc.com/

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 abacavir, 1431
Viên nén acarbose, 1434
Viên nén acebutolol, 6
Viên nén acenocoumarol, 8
Viên nén acetazolamid, 10
Viên nén aciclovir, 1435
Viên nén acid acetylsalicylic, 19
Viên nén acid ascorbic, 25
Viên nén acid folic, 1436
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, 1444
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, 1452
Viên nén bromhexin hydroclorid, 163
Viên nén calci và vitamin D_3, 169
Viên nén captopril, 187
Viên nén carbamazepin, 1457
Viên nén cefadroxil, 1465
Viên nén cefixim, 1469
Viên nén cefpodoxim, 228
Viên nén cefuroxim, 240
Viên nén celecoxib, 1473
Viên nén cephalexin, 1475
Viên nén cetirizin, 1476
Viên nén chymotrypsin, 259
Viên nén cimetidin, 264
Viên nén cinarizin, 266
Viên nén ciprofloxacin, 270
Viên nén clarithromycin, 1481
Viên nén clopidogrel, 282
Viên nén cloramphenicol, 1488
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, 1490
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, 1489
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 gemfibrozil, 1517
Viên nén giải phóng kéo dài felodipin, 1511
Viên nén glibenclamid, 1522
Viên nén glibenclamid và metformin, 1520
Viên nén gliclazid, 444
Viên nén glimepirid, 446
Viên nén glimepirid và metformin, 448
Viên nén glipizid, 451

https://trungtamthuoc.com/

Viên nén glipizid và metformin, 452
Viên nén glucosamin, 458
Viên nén glyburid, 1522
Viên nén glyburid và metformin, 1520
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, 1535
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, 1543
Viên nén levothyroxin, 1545
Viên nén loperamid, 580
Viên nén lopinavir và ritonavir, 1546
Viên nén loratadin, 585
Viên nén losartan kali, 588
Viên nén lovastatin, 591
Viên nén magnesi - B_6, 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, 1564
Viên nén metoprolol tartrat, 1568
Viên nén metronidazol, 1570
Viên nén metronidazol và nystatin, 645
Viên nén metronidazol và spiramycin, 646
Viên nén moxifloxacin, 1575
Viên nén natri thiosulfat, 667
Viên nén nevirapin, 671
Viên nén nhai sucralfat, 1617
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, 1582
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, 1597
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, 1598
Viên nén ramipril, 1600
Viên nén ranitidin, 1601
Viên nén ribavirin, 1604
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, 1608
Viên nén simvastatin, 864
Viên nén spiramycin, 872
Viên nén spironolacton, 1615
Viên nén stavudin, 874
Viên nén sủi calci gluconat, 172
Viên nén sulfadoxin và pyrimethamin, 887

https://trungtamthuoc.com/

Viên nén sulfaguanidin, 889
Viên nén sulfamethoxazol, 890
Viên nén tamoxifen, 1619
Viên nén telmisartan, 905
Viên nén tenoxicam, 1620
Viên nén terfenadin, 911
Viên nén tetracyclin hydroclorid, 1624
Viên nén theophylin, 922
Viên nén thiamin, 926
Viên nén timolol, 934
Viên nén tinidazol, 1626
Viên nén tolbutamid, 952
Viên nén trihexyphenidyl, 960
Viên nén trimeprazin, 54
Viên nén trimetazidin, 963
Viên nén valproat natri, 968
Viên nén valsartan, 1635
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, 1639, P-72
Vinpocetin, 979
Vitamin B_6, 812
Vitamin C, 23
Vitamin D_2, 1500
Vitamin D_3, 316
Vitamin K_1, 1594
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

https://trungtamthuoc.com/

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, 1676, 1677
Xuyên bối mẫu, 1089
Xuyên khung (thân rễ), 1378
Xuyên sơn giáp, 1379
Xuyên tâm liên, 1680
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, 1640

Sưu tầm và chia sẻ bởi
Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com

https://trungtamthuoc.com/

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
Địa chỉ: Số 352 - Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội
Email: xuatbanyhoc@fpt.vn
Website: www.xuatbanyhoc.vn
Số điện thoại: 024.37625934 - Fax: 024.37625923

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM

LẦN XUẤT BẢN THỨ NĂM

(Bản bổ sung)

Chịu trách nhiệm xuất bản
TỔNG GIÁM ĐỐC
Chu Hùng Cường

Chịu trách nhiệm nội dung
BSCKI. Nguyễn Tiến Dũng

Đối tác liên kết xuất bản: **Trung tâm Dược điển - Dược thư Việt Nam**

Biên tập:	**BS. Đặng Thị Cẩm Thúy**
Sửa bản in:	**Đặng Thị Cẩm Thúy**
Trình bày bìa:	**Nguyệt Thu**
Kt vi tính:	**Thanh Vy**

In 350 cuốn, khổ 21 x 29,5 cm tại Công ty TNHH MTV Nhà xuất bản Y học.
Địa chỉ: Số 352 Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội.
Số xác nhận đăng ký xuất bản: 185 - 2023/CXBIPH/9 - 05/YH.
Quyết định xuất bản số: 86/QĐ - XBYH ngày 29 tháng 03 năm 2023.
In xong và nộp lưu chiểu năm 2023.
Mã số sách chuẩn quốc tế - ISBN: 978-604-66-5977-8.

Sưu tầm và chia sẻ bởi
Trung Tâm Thuốc Central Pharmacy - trungtamthuoc.com