

**TCVN**

**TIÊU CHUẨN QUỐC GIA**

**TCVN 1-3:2017**

**BỘ TIÊU CHUẨN QUỐC GIA VỀ THUỐC -  
PHẦN 3: THÀNH PHẨM HOÁ DƯỢC  
(GỒM 257 TIÊU CHUẨN)**

*Set of national standards for medicines - Part 3: Formulated preparations*

**HÀ NỘI - 2017**

## Mục lục

|  | <b>Trang</b> |
|--|--------------|
| Lời nói đầu .....                            | 11           |
| Lời giới thiệu .....                         | 12           |
| 1 Phạm vi áp dụng .....                      | 13           |
| 2 Tài liệu viện dẫn .....                    | 13           |
| 3 Ký hiệu và chữ viết tắt .....              | 13           |
| 4 Các tiêu chuẩn .....                       | 13           |
| Viên nén Acetazolamid .....                  | 15           |
| Nang Acetylcystein .....                     | 17           |
| Thuốc bột Acetylcystein .....                | 19           |
| Kem Aciclovir .....                          | 21           |
| Viên nén Aciclovir .....                     | 23           |
| Viên nén Acid acetylsalicylic .....          | 25           |
| Thuốc tiêm Acid ascorbic .....               | 27           |
| Viên nén Acid ascorbic .....                 | 29           |
| Thuốc mỡ Acid boric 10% .....                | 31           |
| Viên nén Acid folic .....                    | 33           |
| Viên nén Acid mefenamic .....                | 35           |
| Viên nén Acid nalidixic .....                | 37           |
| Thuốc tiêm Adrenalin .....                   | 39           |
| Viên nén Albendazol .....                    | 41           |
| Viên nén Alimemazin .....                    | 43           |
| Viên nén Alopurinol .....                    | 45           |
| Nang mềm Vitamin E .....                     | 47           |
| Nang Alverin .....                           | 49           |
| Thuốc tiêm Aminophyllin .....                | 51           |
| Viên nén Aminophyllin .....                  | 53           |
| Bột pha tiêm Amoxicilin .....                | 55           |
| Nang Amoxicilin .....                        | 57           |
| Viên nén Amoxicilin và Acid clavulanic ..... | 59           |
| Viên nén Amoxicilin .....                    | 61           |
| Nang Ampicilin .....                         | 63           |
| Bột pha tiêm Ampicilin .....                 | 65           |

|   |            |
|---|------------|
| <b>Nang Artemether</b> .....                        | <b>87</b>  |
| <b>Viên nén Artemether</b> .....                    | <b>69</b>  |
| <b>Bột pha tiêm artesunat</b> .....                 | <b>71</b>  |
| <b>Thuốc bột Aspartam</b> .....                     | <b>73</b>  |
| <b>Viên nén Atenolol</b> .....                      | <b>75</b>  |
| <b>Thuốc tiêm Atropin sulfat</b> .....              | <b>77</b>  |
| <b>Viên nén Atropin sulfat</b> .....                | <b>79</b>  |
| <b>Bột pha hỗn dịch Azithromycin</b> .....          | <b>81</b>  |
| <b>Nang Azithromycin</b> .....                      | <b>83</b>  |
| <b>Bari sulfat pha hỗn dịch</b> .....               | <b>85</b>  |
| <b>Bột pha tiêm Benzathin benzympenicilin</b> ..... | <b>87</b>  |
| <b>Thuốc mỡ Benzosalil</b> .....                    | <b>89</b>  |
| <b>Bột pha tiêm Benzylpenicilin</b> .....           | <b>91</b>  |
| <b>Viên nén Berberin clorid</b> .....               | <b>93</b>  |
| <b>Viên nén Betamethason</b> .....                  | <b>95</b>  |
| <b>Viên nén Biotin</b> .....                        | <b>97</b>  |
| <b>Viên nén bao tan trong ruột Bisacodyl</b> .....  | <b>99</b>  |
| <b>Bông hút nước</b> .....                          | <b>101</b> |
| <b>Bông hút nước tiết khuẩn</b> .....               | <b>103</b> |
| <b>Viên nén Bromhexin hydroclorid</b> .....         | <b>105</b> |
| <b>Thuốc tiêm Cafein và Natri benzoat</b> .....     | <b>107</b> |
| <b>Viên nén Calci và vitamin D</b> .....            | <b>109</b> |
| <b>Thuốc tiêm Calci clorid 10 %</b> .....           | <b>111</b> |
| <b>Thuốc tiêm Calci gluconat</b> .....              | <b>113</b> |
| <b>Viên nén Captopril</b> .....                     | <b>115</b> |
| <b>Viên nén Carbamazepin</b> .....                  | <b>117</b> |
| <b>Nang Cefaclor</b> .....                          | <b>119</b> |
| <b>Bột pha hỗn dịch Cefadroxil</b> .....            | <b>121</b> |
| <b>Nang Cefadroxil</b> .....                        | <b>123</b> |
| <b>Viên nén Cefadroxil</b> .....                    | <b>125</b> |
| <b>Bột pha tiêm Cefazolin</b> .....                 | <b>127</b> |
| <b>Viên nén Cefixim</b> .....                       | <b>129</b> |
| <b>Bột pha tiêm Cefotaxim</b> .....                 | <b>131</b> |
| <b>Bột pha tiêm Ceftriaxon</b> .....                | <b>133</b> |

|   |     |
|---|-----|
| Viên nén Cefuroxim .....                    | 135 |
| Bột pha hỗn dịch uống Cephalixin .....      | 137 |
| Nang Cephalixin .....                       | 139 |
| Viên nén Cephalixin .....                   | 141 |
| Nang Cephradín .....                        | 143 |
| Viên nén Cetirizin .....                    | 145 |
| Viên nén Chymotrypsin .....                 | 147 |
| Viên nén Cimetidin .....                    | 149 |
| Viên nén Cinarizin .....                    | 151 |
| Thuốc nhỏ mắt Ciprofloxacin .....           | 153 |
| Viên nén Ciprofloxacin .....                | 155 |
| Nang Clarithromycin .....                   | 157 |
| Viên nén Clarithromycin .....               | 159 |
| Nang Clindamycin .....                      | 161 |
| Nang Cloramphenicol .....                   | 163 |
| Bột pha tiêm Cloramphenicol .....           | 165 |
| Thuốc nhỏ mắt Cloramphenicol .....          | 167 |
| Viên nén Cloramphenicol .....               | 169 |
| Viên nén Cloroquin phosphat .....           | 171 |
| Viên nén Clorpheniramin .....               | 173 |
| Thuốc tiêm Clorpromazin hydroclorid .....   | 175 |
| Viên nén Clorpromazin hydroclorid .....     | 177 |
| Viên nén đặt âm đạo Clotrimazol .....       | 179 |
| Kem Clotrimazol .....                       | 181 |
| Nang Cloxacilin .....                       | 183 |
| Viên nén Cotrimoxazol .....                 | 185 |
| Thuốc tiêm Cyanocobalamin .....             | 187 |
| Viên nén Cyproheptadin hydroclorid .....    | 189 |
| Thuốc tiêm Dexamethason .....               | 191 |
| Viên nén Dexamethason .....                 | 193 |
| Viên nén Dexchlorpheniramin .....           | 195 |
| Viên nén Dexpanthenol .....                 | 197 |
| Viên nén Dextromethorphan hydrobromid ..... | 199 |
| Viên nén Diazepam .....                     | 201 |

**TCVN I-3:2017**

|   |     |
|---|-----|
| Thuốc tiêm Diclofenac natri.....              | 203 |
| Viên nén Diclofenac .....                     | 205 |
| Viên nén Domperidon .....                     | 207 |
| Nang Doxycyclin .....                         | 209 |
| Viên nén Enalapril .....                      | 211 |
| Thuốc tiêm Ephedrin hydroclorid .....         | 213 |
| Viên nén Ephedrin hydroclorid .....           | 215 |
| Nang Erythromycin stearat .....               | 217 |
| Viên nén Erythromycin stearat .....           | 219 |
| Viên nén Erythromycin .....                   | 221 |
| Viên nén Ethambutol .....                     | 223 |
| Viên nén Ethambutol và Isoniasid .....        | 225 |
| Viên nén Famotidin .....                      | 227 |
| Nang Fluconazol .....                         | 229 |
| Kem Fluocinolon .....                         | 231 |
| Viên nén Furosemid .....                      | 233 |
| Thuốc nhỏ mắt Gentamycin .....                | 235 |
| Thuốc tiêm Gentamycin .....                   | 237 |
| Viên nén Glizlazid .....                      | 239 |
| Thuốc tiêm Glucose .....                      | 241 |
| Thuốc tiêm truyền Glucose .....               | 243 |
| Viên nén Glucosamin .....                     | 245 |
| Viên nén Griseofulvin .....                   | 247 |
| Viên nén Haloperidol .....                    | 249 |
| Viên nén Hydroclorothiazid .....              | 251 |
| Thuốc tiêm Hydrocortison acetat .....         | 253 |
| Thuốc mỡ Hydrocortison acetat .....           | 255 |
| Thuốc nhỏ mắt Hydrocortison và Neomycin ..... | 257 |
| Thuốc tiêm Hydroxocobalamin .....             | 259 |
| Viên nén Ibuprofen .....                      | 261 |
| Nang Indomethacin .....                       | 263 |
| Viên nén Indomethacin .....                   | 265 |
| Viên nén Isoniazid .....                      | 267 |
| Dung dịch đậm đặc pha tiêm Kali clorid .....  | 269 |

|  |     |
|--|-----|
| Viên nén Kali clorid .....                       | 271 |
| Thuốc mỡ Kẽm oxyd .....                          | 273 |
| Thuốc nhỏ mắt Kẽm sulfat .....                   | 275 |
| Kem Ketoconazol .....                            | 277 |
| Viên nén Ketoconazol .....                       | 279 |
| Kem bôi da Ketoconazol và Neomycin .....         | 281 |
| Nang Ketoprofen .....                            | 283 |
| Viên nén Lamivudin .....                         | 285 |
| Viên nén Levomepromazin .....                    | 287 |
| Viên nén Levonogestrel .....                     | 289 |
| Viên nén Levothyrosin .....                      | 291 |
| Thuốc tiêm Lidocain .....                        | 293 |
| Nang Lincomycin .....                            | 295 |
| Thuốc tiêm Lincomycin .....                      | 297 |
| Nang Loperamid .....                             | 299 |
| Viên nén Loperamid .....                         | 301 |
| Viên nén Magensi - B6 .....                      | 303 |
| Viên nén Magensi - Nhôm hydroxyd .....           | 305 |
| Viên nén Mebendazol .....                        | 307 |
| Viên nén Mefloquin .....                         | 309 |
| Viên nén Meloxicam .....                         | 311 |
| Viên nén Metformin .....                         | 313 |
| Viên nén Methionin .....                         | 315 |
| Viên nén Methyldopa .....                        | 317 |
| Viên nén Methylprednisolon .....                 | 319 |
| Thuốc tiêm Methylprednisolon acetat .....        | 321 |
| Thuốc tiêm truyền Metronidazol .....             | 323 |
| Viên nén Metronidazol và Nystatin .....          | 325 |
| Viên nén Metronidazol .....                      | 327 |
| Thuốc tiêm Morphin hydroclorid .....             | 329 |
| Thuốc nhỏ mắt natri clorid 0,9 % .....           | 331 |
| Thuốc tiêm Natri clorid .....                    | 333 |
| Thuốc tiêm truyền Natri clorid đẳng trương ..... | 335 |
| Thuốc bột Natri hydrocarbonat .....              | 337 |

|   |     |
|---|-----|
| Thuốc tiêm Natri bicarbonat .....             | 339 |
| Viên nén Natri thiosulfat .....               | 341 |
| Thuốc nhỏ mắt Neomycin .....                  | 343 |
| Viên nén Niclosamid .....                     | 345 |
| Viên nén Nicotinamid .....                    | 347 |
| Viên nén Nifedipin .....                      | 349 |
| Thuốc giọt Nikethamid .....                   | 351 |
| Viên nén Norfloxacin .....                    | 353 |
| Nước cất .....                                | 355 |
| Nước oxy già đậm đặc .....                    | 357 |
| Nước oxy già loãng 10 % .....                 | 359 |
| Nước oxy già loãng 3 % .....                  | 361 |
| Viên đặt nystatin .....                       | 363 |
| Thuốc mỡ Nystatin .....                       | 365 |
| Viên nén Nystatin .....                       | 367 |
| Thuốc nhỏ mắt Ofloxacin .....                 | 369 |
| Viên nén Ofloxacin .....                      | 371 |
| Nang Ofloxacin .....                          | 373 |
| Nang Omeprazol .....                          | 375 |
| Oresol (Thuốc bột uống bù dịch) .....         | 379 |
| Thuốc nhỏ mũi Oxymetazolin .....              | 383 |
| Viên nén Papaverin hydroclorid .....          | 385 |
| Nang Paracetamol .....                        | 387 |
| Viên đặt Paracetamol .....                    | 389 |
| Viên nén Paracetamol .....                    | 391 |
| Viên sủi Paracetamol .....                    | 393 |
| Viên nén Paracetamol và Cafein .....          | 395 |
| Viên nén Paracetamol và Clorpheniramin .....  | 397 |
| Viên nén Paracetamol và Codein phosphat ..... | 401 |
| Viên nén Penicilin V kali .....               | 403 |
| Viên nén Penicilin V .....                    | 405 |
| Viên nén Phenobarbital .....                  | 407 |
| Viên nén Phenytoin .....                      | 409 |
| Viên nén Phthalylsulfathiazol .....           | 411 |

|  |     |
|--|-----|
| Viên nén Phytomenadion .....             | 413 |
| Nang Piracetam .....                     | 415 |
| Nang Piroxicam .....                     | 417 |
| Viên nén Piroxicam .....                 | 419 |
| Dung dịch Povidon Iod ..                 | 421 |
| Viên nén Praziquantel .....              | 423 |
| Viên nén Prednisolon .....               | 425 |
| Viên nén Primaquin diphosphat .....      | 427 |
| Thuốc tiêm Procain hydroclorid .....     | 429 |
| Nang mềm Progesteron .....               | 431 |
| Thuốc tiêm Progesteron .....             | 433 |
| Viên nén Promethazin hydroclorid .....   | 435 |
| Viên nén Propranolol .....               | 437 |
| Viên nén Propylthiouracil .....          | 439 |
| Viên nén Pyrantel pamoat .....           | 441 |
| Viên nén Pyrazinamid .....               | 443 |
| Thuốc tiêm Pyridoxin hydroclorid .....   | 445 |
| Viên nén Pyridoxin hydroclorid .....     | 447 |
| Thuốc tiêm Quinin dihydroclorid .....    | 449 |
| Viên nén Quinin sulfat .....             | 451 |
| Viên nén Ranitidin .....                 | 453 |
| Viên nén Riboflavin .....                | 455 |
| Nang Rifampicin .....                    | 457 |
| Nang Rifampicin và Isoniasid .....       | 459 |
| Viên nén Rifampicin .....                | 463 |
| Dịch truyền Ringer - lactat .....        | 465 |
| Viên nén Rotundin .....                  | 467 |
| Bột pha hỗn dịch uống Roxithromycin..... | 469 |
| Viên nén Roxithromycin .....             | 471 |
| Viên nén Rutin và Acid ascorbic.....     | 473 |
| Viên nén Rutin .....                     | 475 |
| Viên nén Salbutamol .....                | 477 |
| Viên nén Sắt fumarat - Acid folic .....  | 479 |
| Viên nén Sắt II sulfat .....             | 481 |



|  |            |
|--|------------|
| <b>Thuốc bột Sorbitol .....</b>  | <b>483</b> |
| <b>Thuốc tiêm Spartein sulfat .....</b>                                    | <b>485</b> |
| <b>Viên nén Spiramycin .....</b>   | <b>487</b> |
| <b>Thuốc tiêm Streptomycin .....</b>                                       | <b>489</b> |
| <b>Viên nén Sulfadoxin và Pyrimethamin .....</b>                           | <b>491</b> |
| <b>Viên nén Sulfaguanidin .....</b>  | <b>493</b> |
| <b>Viên nén Sulfamethoxazol .....</b>                                      | <b>495</b> |
| <b>Nang Sulpirid .....</b>   | <b>497</b> |
| <b>Viên nén Tenoxicam .....</b>  | <b>499</b> |
| <b>Thuốc mỡ tra mắt Tetracyclin hydroclorid .....</b>                      | <b>501</b> |
| <b>Nang Tetracyclin hydroclorid .....</b>                                  | <b>503</b> |
| <b>Viên nén Tetracyclin hydroclorid .....</b>                              | <b>505</b> |
| <b>Viên nén Theophyllin .....</b>  | <b>507</b> |
| <b>Thuốc tiêm Thiamin hydroclorid .....</b>                                | <b>509</b> |
| <b>Viên nén Thiamin .....</b>  | <b>511</b> |
| <b>Viên nén Tinidazol .....</b>  | <b>513</b> |
| <b>Viên nén Tólbutamid .....</b>   | <b>515</b> |
| <b>Viên nén Trihexyphenidyl .....</b>                                      | <b>517</b> |
| <b>Bột pha tiêm Vinblastin sulfat .....</b>                                | <b>519</b> |
| <b>Bột pha tiêm Vincristin sulfat .....</b>                                | <b>521</b> |
| <b>Nang mềm vitamin A .....</b>  | <b>523</b> |
| <b>Nang mềm Vitamin A và D .....</b>                                       | <b>525</b> |
| <b>Viên nén Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> .....</b> | <b>527</b> |
| <b>Thuốc nhỏ mũi Xylometazolin .....</b>                                   | <b>529</b> |

## **Lời nói đầu**

**Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc TCVN I:2017 thay thế bộ TCVN I:2009. Bộ TCVN I:2017 gồm 5 phần:**

**TCVN I-1:2017 - Phần 1: Phương pháp kiểm nghiệm thuốc và các chuyên mục;**

**TCVN I-2:2017 - Phần 2: Nguyên liệu hóa dược;**

**TCVN I-3:2017 - Phần 3: Thành phẩm hóa dược;**

**TCVN I-4:2017 - Phần 4: Dược liệu và thuốc từ dược liệu;**

**TCVN I-5:2017 - Phần 5: Vắc xin và sinh phẩm y tế.**

**Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc TCVN I:2017 do Hội đồng Dược điển Việt Nam biên soạn, Bộ Y tế đề nghị, Tổng cục Tiêu chuẩn Đo lường Chất lượng thẩm định, Bộ Khoa học và Công nghệ công bố.**

**Lời giới thiệu**

Tiêu chuẩn quốc gia về thuốc là văn bản kỹ thuật về tiêu chuẩn hoá và kiểm nghiệm chất lượng thuốc.

Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc TCVN I:2017 có 1158 tiêu chuẩn, bao gồm:

Phần 1: 201 tiêu chuẩn về phương pháp kiểm nghiệm thuốc và chuyên mục;

Phần 2: 362 tiêu chuẩn về nguyên liệu hóa dược;

Phần 3: 257 tiêu chuẩn về thành phẩm hóa dược;

Phần 4: 315 tiêu chuẩn về dược liệu và thuốc từ dược liệu;

Phần 5: 23 tiêu chuẩn về vắc xin và sinh phẩm y tế.

Danh pháp, thuật ngữ trong Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc được viết theo qui định của Hội đồng Dược điển Việt Nam, Bộ Y tế. Các thuật ngữ dược phẩm được viết dựa trên nguyên tắc việt hóa tên chung quốc tế Latin (DCI Latin) một cách hợp lý nhằm giữ các ký tự cho sát với thuật ngữ quốc tế. Tên hợp chất hữu cơ được viết theo danh pháp do Hiệp hội quốc tế hóa học thuần túy và ứng dụng (I.U.P.A.C) qui định. Trong một số trường hợp cá biệt, các thuật ngữ tiếng Việt đã quen dùng đối với một số nguyên tố, hóa chất hay tên dược liệu vẫn tiếp tục sử dụng.

**Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc –****Phần 2: Thành phẩm hóa dược***Set of national standards for medicines –**Part 2: Formulated preparations***1 Phạm vi áp dụng**

Bộ tiêu chuẩn này qui định các chỉ tiêu, yêu cầu kỹ thuật, phương pháp kiểm nghiệm, bảo quản và các yêu cầu có liên quan đến chất lượng đối với các thành phẩm hóa dược; áp dụng để kiểm tra đánh giá chất lượng các thành phẩm hóa dược.

**2 Tài liệu viện dẫn**

Các tài liệu viện dẫn sau rất cần thiết cho việc áp dụng tiêu chuẩn này. Đối với các tài liệu viện dẫn có ghi năm công bố thì áp dụng phiên bản được nêu. Đối với các tài liệu không ghi năm công bố thì áp dụng phiên bản mới nhất, bao gồm cả sửa đổi bổ sung (nếu có).

TCVN I-1:2017, Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc - Phần 1: Phương pháp kiểm nghiệm thuốc và chuyên mục.

TCVN I-2:2017, Bộ tiêu chuẩn quốc gia về thuốc - Phần 2: Nguyên liệu hóa dược.

**3 Ký hiệu và chữ viết tắt**

Ký hiệu in nghiêng tên hóa chất, thuốc thử biểu thị thuốc thử đó phải đạt yêu cầu qui định tại Phụ lục 2 của TCVN I-1:2017.

Chữ viết tắt: Theo mục 2 Qui định chung và mục 3 Ký hiệu các chữ viết tắt của TCVN I-1:2017.

**4 Các tiêu chuẩn**



**VIÊN NÉN ACETAZOLAMID*****Tabellae Acetazolamidi***

Là viên nén chứa acetazolamid.

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

Hàm lượng acetazolamid,  $C_4H_6N_4O_3S_2$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

**Tạp chất liên quan**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Propan-2-ol - ethyl acetat - amoniac (50 : 30 : 20).* Dung môi pha ngay trước khi dùng, bảo hòa bình sắc ký 1 h trước khi khai triển, vách bình sắc ký không bao giấy lọc.

*Dung dịch thử:* Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg acetazolamid, thêm 10 ml hỗn hợp đồng thể tích ethanol 96 % (TT) và ethyl acetat (TT), lắc kỹ trong 20 min, lọc.

*Dung dịch đối chiếu:* Hút chính xác 1 ml dung dịch thử, pha loãng với hỗn hợp dung môi trên vừa đủ 100 ml.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Trên sắc ký đồ, bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử cũng không được có màu đậm hơn màu của vết chính của dung dịch đối chiếu (1 %).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu giỏ quay

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

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 60 min.

*Cách tiến hành:* Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT) nếu cần. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 265 nm, trong cốc đo dày 1 cm, song song đo độ hấp thụ của dung dịch chuẩn acetazolamid có cùng nồng độ trong dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT), dùng dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng acetazolamid,  $C_4H_6N_4O_3S_2$ , đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_4H_6N_4O_3S_2$  trong acetazolamid chuẩn.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 75 % lượng acetazolamid,  $C_4H_6N_4O_3S_2$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hòa tan 4,1 g natri acetat khan (TT) trong 950 ml nước, thêm 20 ml methanol (TT), 30 ml acetonitril (TT) và trộn đều. Điều chỉnh đến pH  $4,0 \pm 0,05$  bằng acid acetic băng (TT).

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

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

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

## TCVN I-3:2017

lắc đều, lọc. Lấy 10,0 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml, thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội, 10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,5 M (TT) và thêm nước vừa đủ đến định mức, lắc đều.

*Điều kiện sắc ký*

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

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

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký:

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

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

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

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc chống glôcôm.

**Hàm lượng thường dùng**

125 mg, 250 mg.

**NANG ACETYLCYSTEIN*****Capsulae Acetylcysteinii***

Là nang cứng chứa acetylcystein.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận Thuốc nang (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng acetylcystein,  $C_3H_7NO_3S$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

B. Hòa tan một lượng chế phẩm chứa khoảng 1,0 g acetylcystein trong 20 ml nước. Lắc kỹ, lọc. Lấy 1 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml dung dịch natri nitroprusiat 5 % (TT) và 0,1 ml amoniac đậm đặc (TT) sẽ xuất hiện màu đỏ tím đậm.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

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

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

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

Điều kiện sắc ký:

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

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

Thể tích tiêm: 20 μl.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng acetylcystein,  $C_3H_7NO_3S$ , có trong nang dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_3H_7NO_3S$  của acetylcystein chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc điều hòa sự tiết dịch của phế quản.

**Hàm lượng thường dùng**

200 mg.





**THUỐC BỘT ACETYLCYSTEIN*****Pulveres Acetylcysteinii***

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch hoặc dung dịch uống chứa acetylcystein. Có thể có thêm các tá dược tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định... phù hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng acetylcystein,  $C_3H_7NO_3S$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Bột thuốc khô toí, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

**Định tính**

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

B. Hòa tan một lượng chế phẩm chứa khoảng 1,0 g acetylcystein trong 20 ml nước. Lắc kỹ, lọc. Lấy 1 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml dung dịch natri nitroprusiat 5 % (TT) và 0,1 ml amoniac đậm đặc (TT) sẽ xuất hiện màu đỏ tím đậm.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 75 °C; 4 h, trong chân không).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

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

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc đã nghiền mịn thu được ở phép thử Độ đồng đều khối lượng tương ứng khoảng 0,1 g acetylcystein vào bình định mức 100 ml, hòa tan và pha loãng với dung dịch natri metabisulfit 0,05 % đến định mức, lắc đều, lọc. Hút 10 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml, pha loãng với dung dịch natri metabisulfit 0,05 % đến định mức, lắc đều.

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

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 214 nm.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

**Cách tiến hành :**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng acetylcystein,  $C_3H_7NO_3S$ , có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_3H_7NO_3S$  của acetylcystein chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc điều hòa sự tiết dịch của phế quản.

**Hàm lượng thường dùng**

200 mg.



**KEM ACICLOVIR*****Unguentum Acicloviri***

Là thuốc kem dùng ngoài da có chứa aciclovir.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc" (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

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

**Tính chất**

Kem thuốc có màu trắng hoặc trắng hơi ngà vàng.

**Định tính**

A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm, có cực đại hấp thụ ở 255 nm và có một vai ở khoảng 274 nm.

B. Trong phần Guanin, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch (2) phải phù hợp về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch (3).

**Guanin**

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

**Bản mỏng:** *Celulose F<sub>254</sub>*

**Dung môi khai triển (1):** *Ethyl acetat*.

**Dung môi khai triển (2):** *Propan-1-ol - amoniac 13,5 M - dung dịch amoni sulfat 5 % (10 : 30 : 60)*.

**Dung dịch (1):** Cân một lượng kem đã trộn đều có chứa 30 mg aciclovir vào một ống ly tâm có nút dung tích 10 ml, thêm 3 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và lắc để phân tán kem. Thêm 5 ml hỗn hợp gồm 1 thể tích *cloroform (TT)* và 2 thể tích *propan-1-ol (TT)*, lắc mạnh, ly tâm và pha loãng lớp dung dịch ở trên thành 5 ml với *dung dịch natri hydroxyd 0,1M (TT)*, trộn đều, ly tâm và sử dụng lớp dung dịch phía trên.

**Dung dịch (2):** Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*.

**Dung dịch (3):** Hòa tan 6,0 mg aciclovir chuẩn trong 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*.

**Dung dịch (4):** Hòa tan 6,0 mg guanin trong 100 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký với dung môi khai triển (1) đến khi dung môi đi hết chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, làm khô trong luồng không khí khô và triển khai sắc ký một lần nữa với dung môi khai triển (2) đến khi dung môi đi được 8 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Trên sắc ký đồ của dung dịch (1), bất kỳ vết phụ nào tương ứng với vết guanin phải không được có màu đậm màu hơn màu của vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch (4) (1,0 %). Không kể đến bất kỳ vết nào xuất hiện ngay dưới vạch dung môi.

**Định lượng**

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

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc chống virus.

**Hàm lượng thường dùng**

5 %, tuýp 2 g, 10 g.



**VIÊN NÉN ACICLOVIR****Tabellae Acicloviri**

Là viên nén chứa aciclovir.

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

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

**Tính chất**

Viên nén màu trắng.

**Định tính**

A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm, có cực đại hấp thụ ở 255 nm và có một val ở khoảng 274 nm.

B. Trong phần Guanin, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch (2) phải phù hợp về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch (3).

**Guanin**

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

Bản mỏng: *Celulose F<sub>254</sub>*.

Dung môi khai triển: *Propan-1-ol - amoniac 13,5 M - dung dịch amoni sulfat 5 % (10 : 30 : 60)*.

Dung dịch (1): Cân một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,25 g aciclovir vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, lắc trong 10 min, thêm *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, để yên để lắng những phần nguyên liệu không tan trước khi tiến hành chấm sắc ký.

Dung dịch (2): Pha loãng 1 ml dung dịch (1) thành 10 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*.

Dung dịch (3): Hòa tan 5,0 mg aciclovir chuẩn trong 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*.

Dung dịch (4): Hòa tan 5,0 mg guanin trong 100 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm. Lấy bản sắc ký ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Trên sắc ký đồ của dung dịch (1), bất kỳ vết phụ nào tương ứng với vết guanin phải không được có màu đậm hơn màu của vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch (4) (1,0 %). Không kể đến bất kỳ vết nào xuất hiện ngay dưới vạch dung môi.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng dịch lọc bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* (nếu cần).

Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 255 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng aciclovir,  $C_8H_{11}N_5O_3$ , theo A (1 %, 1 cm), lấy 560 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 255 nm.

Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % lượng aciclovir,  $C_8H_{11}N_5O_3$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Tạp chất liên quan**

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

Bản mỏng: *Silica gel GF<sub>254</sub>*.

Dung môi khai triển: *Amoniac 13,5 M - methanol - dicloromethan (2:20:80)*

Dung dịch (1): Lắc một lượng bột viên tương ứng 0,25 g aciclovir với 10 ml *dimethyl sulfoxid (TT)* trong 15 min và lọc.

Dung dịch (2): Pha loãng 0,7 ml dung dịch (1) thành 100 ml bằng *dimethyl sulfoxid (TT)*.

Dung dịch (1) và (2) phải pha và sử dụng ngay.

## TCVN I-3:2017

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Lấy bản sắc ký ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Trên sắc ký đồ của dung dịch (1), bất kỳ vết phụ nào có giá trị  $R_f$  lớn hơn giá trị  $R_f$  của vết chính, phải không được có màu đậm hơn màu của vết trên sắc ký đồ của dung dịch (2) (0,7 %).

### Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,1 g aciclovir cho vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và siêu âm hòa tan trong 15 min. Thêm *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc đều và lọc. Hút chính xác 15 ml dịch lọc cho vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml nước và 5,8 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT)*, thêm nước vừa đủ đến vạch. Hút chính xác 5 ml dung dịch trên cho vào bình định mức 50 ml, thêm *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch và lắc đều. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 255 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng aciclovir,  $C_8H_{11}N_5O_3$ , theo A (1 %, 1 cm); lấy 580 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 255 nm.

### Bảo quản

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

### Loại thuốc

Thuốc chống virus.

### Hàm lượng thường dùng

200 mg, 400 mg, 800 mg.

**VIÊN NÉN ACID ACETYLSALICYLIC*****Tabellae Acidī acetylsalicylici*****Viên nén aspirin**

Là viên nén chứa acid acetylsalicylic.

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

**Hàm lượng acid acetylsalicylic,  $C_9H_8O_4$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.**

**Định tính**

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

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu giỏ quay.

*Môi trường hòa tan:* 500 ml dung dịch đệm pH 4,5.

*Pha dung dịch đệm pH 4,5:* Hòa tan 29,9 g *natri acetat (TT)* trong nước, thêm 16,6 ml *acid acetic băng (TT)* và thêm nước vừa đủ 10 L.

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một lượng dung dịch hòa tan, lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ ánh sáng ngay lập tức ở bước sóng 285 nm (Phụ lục 4.1) (nếu cần pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để có nồng độ thích hợp), so với mẫu trắng là môi trường hòa tan. Song song đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch acid acetylsalicylic chuẩn có nồng độ tương đương được pha trong môi trường hòa tan.

Từ hàm lượng acid acetylsalicylic chuẩn, tính hàm lượng acid acetylsalicylic,  $C_9H_8O_4$ , có trong dung dịch mẫu thử đã hòa tan.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 70 % hàm lượng acid acetylsalicylic,  $C_9H_8O_4$ , so với hàm lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Giới hạn acid salicylic tự do**

Không được quá 3,0 %.

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

**Định lượng**

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

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CE)* tương ứng với 45,04 mg  $C_9H_8O_4$ .

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

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

**Hàm lượng thường dùng**

100 mg, 300 mg, 500 mg.





**THUỐC TIÊM ACID ASCORBIC***Injectio Acidi ascorbici*

Thuốc tiêm Vitamin C

Là dung dịch vô khuẩn của acid ascorbic trong nước để pha thuốc tiêm, có thể thêm các chất bảo quản.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng acid ascorbic,  $C_6H_8O_6$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với hàm lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu hay màu vàng nhạt.

**Định tính**

A. Lấy một lượng chế phẩm chứa khoảng 50 mg acid ascorbic, thêm 0,2 ml *dung dịch acid nitric 2 M (TT)* và 0,2 ml *dung dịch bạc nitrat 2 % (TT)*. Xuất hiện tủa màu xám đen.

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Ethanol 96 % - nước (120 : 20)*

*Dung dịch thử:* Pha loãng chế phẩm, nếu cần, với nước để thu được dung dịch có nồng độ acid ascorbic 0,5 %.

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch acid ascorbic chuẩn 0,5 %.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho tới khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Vết chính trong sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

**pH**

Từ 5,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

**Màu sắc**

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

Độ hấp thụ đo được không quá 0,06.

**Acid oxalic**

Không được quá 0,3 %.

*Dung dịch thử:* Lấy chính xác một thể tích chế phẩm có chứa 250 mg acid ascorbic, nếu cần, pha loãng với nước vừa đủ 5 ml, trung hòa bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M* với giấy quỳ đỏ (TT), thêm 1 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)* và 0,5 ml *dung dịch calci clorid 0,5 M (TT)*. Để yên trong 1 h.

*Dung dịch đối chiếu:* Hòa tan 70 mg acid oxalic (TT) trong 500 ml nước. Lấy 5 ml dung dịch thu được, thêm 1 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)* và 0,5 ml *dung dịch calci clorid 0,5 M (TT)*. Để yên trong 1 h.

Pha chế dung dịch thử và dung dịch đối chiếu trong cùng thời gian và cùng điều kiện.

Dung dịch thử không được đục hơn dung dịch đối chiếu.

**Định lượng**

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

1 ml *dung dịch kali iodat 0,1 N (CE)* tương đương với 8,806 mg  $C_6H_8O_6$ .

**Bảo quản**

Nơi thoáng, mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Vitamin.

**TCVN I-3:2017**

**Hàm lượng thường dùng**

**100 mg/ml, 250 mg/ml, 500 mg/ml.**

**VIÊN NÉN ACID ASCORBIC***Tabellae Acidi ascorbici*

Viên nén Vitamin C

Là viên nén chứa acid ascorbic.

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

Hàm lượng acid ascorbic,  $C_6H_8O_6$ , từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,10 g acid ascorbic, thêm 10 ml nước, lắc kỹ, lọc. Dịch lọc có phản ứng acid với giấy quỳ (TT). Lấy 5 ml dịch lọc thêm 0,5 ml dung dịch bạc nitrat 2 % (TT), xuất hiện tủa xám đen.

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Ethanol 96 % - nước (120 : 20).*

*Dung dịch thử:* Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,05 g acid ascorbic, thêm 10 ml nước, lắc kỹ và lọc.

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch acid ascorbic chuẩn 0,5 %.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng để khô ngoài không khí ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có vết tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

**Định lượng**

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

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

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Vitamin.

**Hàm lượng thường dùng**

100 mg, 500 mg, 1000 mg.



**THUỐC MỠ ACID BORIC 10 %**  
***Unguentum acidı borici 10 %***

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

**Công thức**

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

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc" (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng acid boric,  $H_3BO_3$ , từ 9,0 % đến 11,0 %.

**Tính chất**

Thuốc mỡ màu trắng hoặc vàng nhạt.

**Định tính**

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

**Định lượng**

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

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* (CĐ) tương đương với 6,18 mg  $H_3BO_3$ .

**Bảo quản**

Trong lọ thủy tinh hay bình sứ, nút kín.



**VIÊN NÉN ACID FOLIC*****Tabellae Acidī folici***

Là viên nén chứa acid folic.

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

**Hàm lượng acid folic,  $C_{19}H_{19}N_7O_6$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.**

**Định tính**

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

**Bản mỏng:** *Silica gel G*.

**Dung môi khai triển:** *Amoniac 13,5 M - propanol - ethanol 96 % (20 : 20 : 60)*.

**Dung dịch thử:** Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với 0,5 mg acid folic trong 1 ml hỗn hợp gồm 1 thể tích *amoniac 13,5 M (TT)* và 9 thể tích *methanol (TT)*. Ly tâm và lấy dung dịch trong để chấm sắc ký.

**Dung dịch đối chiếu:** Dung dịch acid folic chuẩn 0,05 % trong hỗn hợp gồm 2 thể tích *amoniac 13,5 M (TT)* và 9 thể tích *methanol (TT)*.

**Cách tiến hành:**

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc huỳnh quang và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

**Sản phẩm phân hủy**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Tiến hành thử nghiệm trong điều kiện tránh ánh sáng.

**Pha động:** *Dung dịch kali dihydrophosphat 0,05 M (TT)* đã được điều chỉnh đến pH 5,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)*.

**Dung dịch đối chiếu:** Dung dịch chứa 0,5  $\mu$ g/ml acid 4-aminobenzoic và 2,0  $\mu$ g/ml acid N-(4-aminobenzoyl)-L-glutamic 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  $\times$  4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10  $\mu$ m) (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  $\mu$ l.

**Cách tiến hành:** Tiến hành sắc ký đối với dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, hệ số phân giải giữa 2 pic tương ứng với acid N-(4-aminobenzoyl)-L-glutamic và acid 4-aminobenzoic không được nhỏ hơn 3.

Diện tích của các pic tương ứng với acid 4-amino-benzoic và acid N-(4-aminobenzoyl)-L-glutamic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được lớn hơn diện tích của các pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

**Độ đồng đều hàm lượng**

Viên nén chứa ít hơn 2 mg acid folic phải đáp ứng yêu cầu "Độ đồng đều hàm lượng" (Phụ lục 11.2).

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

**Pha động:** Hỗn hợp *dung dịch kali dihydrophosphat 0,05 M (TT)* và *acetonitril (TT)* (93 : 7) được điều chỉnh đến pH 6,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)*.

**Dung dịch chuẩn:** Thêm 1 ml *dung dịch acid hydrochloric 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:**



## TCVN I-3:2017

Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh C (10 µm) (cột Spherisorb ODS1 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 283 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

**Cách tiến hành:** Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng acid folic,  $C_{19}H_{19}N_7O_6$ , trong từng viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{19}H_{19}N_7O_6$  trong acid folic chuẩn.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

**Đối với viên nén chứa 2 mg acid folic hoặc nhiều hơn.**

**Dung dịch chuẩn:** Pha loãng 5,0 ml dung dịch acid folic chuẩn 0,020 % trong dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) thành 100,0 ml bằng pha động.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Lắc một lượng bột viên (cân chính xác) tương ứng khoảng 20 mg acid folic với 50 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), pha loãng bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) thành 100,0 ml, ly tâm và pha loãng 5,0 ml dịch trong thành 100,0 ml bằng pha động.

**Điều kiện sắc ký:** Như mô tả trong mục Độ đồng đều hàm lượng.

Tính hàm lượng acid folic,  $C_{19}H_{19}N_7O_6$ , trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{19}H_{19}N_7O_6$  trong acid folic chuẩn.

**Đối với viên nén chứa ít hơn 2 mg acid folic.**

Lấy giá trị trung bình của 10 viên trong phép thử Độ đồng đều hàm lượng.

### Bảo quản

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

### Loại thuốc

Vitamin.

Hàm lượng thường dùng

0,4 mg, 0,8 mg, 1 mg, 5 mg.

**VIÊN NÉN ACID MEFENAMIC****Tabellae Acidī mefenamici**

Là viên nén chứa acid mefenamic.

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

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

**Định tính**

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

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

**2,3-Dimethylanilin**

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

Bản mỏng: Silica gel G.

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

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

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 40 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra, làm khô bằng một luồng khí nóng. Phun bản mỏng bằng dung dịch acid sulfuric trong ethanol 20 % (TT). Sấy bản mỏng ở 105 °C trong 30 min và ngay lập tức đặt vào bình thủy tinh kín chứa hơi acid nitric trong 15 min [hơi acid nitric có thể được tạo ra bằng cách nhỏ từng giọt dung dịch acid sulfuric 7 M (TT) vào một dung dịch chứa 10 % natri nitrit (TT) và 3 % kali iodid (TT)]. Đặt bản mỏng dưới một luồng khí nóng trong 15 min và phun dung dịch N-(1-naphthyl)ethylendiamin dihydroclorid 0,5 % trong ethanol 96 %. Nếu cần, để khô và phun lại một lần nữa.

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

**Tạp chất liên quan**

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

Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.

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

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

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

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

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy

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

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

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với dung dịch đệm phosphat pH 8,0 (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 10 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg acid mefenamic chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 5 ml ethanol (TT) để hòa tan, thêm dung dịch đệm phosphat pH 8,0 đến vạch, trộn đều. Pha

## TCVN I-3:2017

loãng dung dịch thu được với *dung dịch đệm phosphat pH 8,0* để thu được dung dịch có nồng độ 10 µg/ml.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở 286 nm (Phụ lục 4.1), dùng *dung dịch đệm phosphat pH 8,0* làm mẫu trắng. Tính lượng acid mefenamic,  $C_{15}H_{15}NO_2$ , được hòa tan trong mỗi viên. *Yêu cầu:* Không được ít hơn 60 % (Q) lượng acid mefenamic,  $C_{15}H_{15}NO_2$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

### Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,5 g acid mefenamic vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 80 ml *ethanol (TT)* ẩm đã được trung hòa trước, sử dụng *dung dịch đỏ phenol (TT)* làm chỉ thị. Hòa tan bằng cách đun nóng và siêu âm xen kẽ nhau. Làm nguội, thêm *ethanol (TT)* đã được trung hòa trước vừa đủ 100 ml, trộn đều và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CE)* với chỉ thị là *dung dịch đỏ phenol (TT)*. 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CE)* tương ứng với 24,13 mg  $C_{15}H_{15}NO_2$ .

### Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô.

### Loại thuốc

Thuốc kháng viêm không steroid, giảm đau.

### Hàm lượng thường dùng

250mg, 500 mg.

**VIÊN NÉN ACID NALIDIXIC*****Tabellae Acidī nalidixici***

Là viên nén bao phim chứa acid nalidixic.

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

Hàm lượng acid nalidixic,  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1,0 g acid nalidixic, thêm 50 ml *cloroform* (TT), lắc 15 min, lọc và bay hơi dịch lọc đến cạn. Lấy cặn (sau khi sấy ở 105 °C) làm các phản ứng sau đây:

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

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch chế phẩm 0,0008 % trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* (TT) trong khoảng 230 đến 350 nm có hai cực đại hấp thụ ở 258 nm và 334 nm.

C. Cặn có nhiệt độ nóng chảy khoảng 228 °C (Phụ lục 6.7).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch đệm methanol-phosphat được pha như sau: Trộn 2,3 thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,2 M* (TT) với 2,5 thể tích *dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M* (TT) và 2,0 thể tích *methanol* (TT), pha loãng thành 10 thể tích với *nước*, chỉnh đến pH 8,6 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* (TT).

*Tốc độ quay:* 60 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc bằng môi trường hòa tan (nếu cần). Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử ở bước sóng hấp thụ cực đại 334 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính hàm lượng acid nalidixic,  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ , đã hòa tan trong mỗi viên theo A (1%, 1 cm), lấy 494 là giá trị A (1%, 1 cm) ở cực đại 334 nm.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 70 % lượng acid nalidixic,  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Tạp chất liên quan**

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

*Bản mỏng:* *Silica gel GF<sub>254</sub>*.

*Dung môi khai triển:* *Dung dịch amoniac 5 M - dicloromethan - ethanol 96 %* (10 : 20 : 70)

*Dung dịch thử:* Cân một lượng bột viên tương ứng với 0,10 g acid nalidixic, thêm 50 ml *dicloromethan* (TT), lắc trong 15 min. Lọc, bay hơi dịch lọc đến cạn và hòa tan cặn trong 5 ml *dicloromethan* (TT).

*Dung dịch đối chiếu (1):* Hút chính xác 1 ml dung dịch thử pha loãng đến 200 ml bằng *dicloromethan* (TT). Sau đó hút chính xác 10 ml dung dịch này pha loãng đến 20 ml bằng *dicloromethan* (TT).

*Dung dịch đối chiếu (2):* Hút chính xác 10 ml dung dịch đối chiếu (1) pha loãng đến 25 ml bằng *dicloromethan* (TT).

*Cách tiến hành:* Châm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc ký ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ vết phụ nào ngoài vết chính không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %) và không được có quá một vết phụ có màu đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1%).

**Định lượng**

Cân 20 viên đã loại bỏ lớp bao, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác lượng bột viên tương ứng khoảng 0,1 g acid nalidixic vào bình định mức 200 ml, thêm 150 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT), lắc 3 min, thêm *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều và để yên 15 min, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 2 ml dịch lọc vào bình định mức 200 ml, pha loãng bằng *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu

## TCVN I-3:2017

được ở bước sóng hấp thụ cực đại 334 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng acid nalidixic,  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ , theo A (1%, 1 cm), lấy 494 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 334 nm.

### **Bảo quản**

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

### **Loại thuốc**

Kháng sinh.

### **Hàm lượng thường dùng**

0,25 g, 0,5 g, 1,0 g.

**THUỐC TIÊM ADRENALIN*****Injectio Adrenalini*****Thuốc tiêm epinephrin**

Là dung dịch vô khuẩn đẳng trương của adrenalin tartrat 0,18 % trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng adrenalin,  $C_9H_{13}NO_3$ , từ 0,09 g đến 0,11 g trong 100 ml chế phẩm.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm từng giọt *dung dịch sắt (III) clorid 0,25 % (TT)* đến khi màu xanh lục xuất hiện. Thêm từ từ *dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT)*, dung dịch chuyển sang màu xanh lam và sau đó chuyển sang màu đỏ.

C. Lấy 10 ml chế phẩm, thêm 2 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 10 % (TT)*, thêm *dung dịch iod-iodid (TT)* vừa đủ để có màu nâu và thêm từng giọt *dung dịch natri thiosulfat 0,1 M (TT)* để loại bỏ lượng thừa iod, sẽ xuất hiện màu đỏ.

**pH**

Từ 2,8 đến 3,6 (Phụ lục 6.2).

**Noradrenalin**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động*: Dung dịch chứa 4,0 g *tetramethylamoni hydrosulfat (TT)*, 1,1 g *natri heptansulfonat (TT)* và 2 ml *dung dịch Trilon B 0,1 M (TT)* trong hỗn hợp gồm 950 ml nước và 50 ml *methanol (TT)*, điều chỉnh đến pH 3,5 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*.

*Dung dịch thử*: Dung dịch chế phẩm.

*Dung dịch đối chiếu*: Dung dịch noradrenalin tartrat 0,0018 % trong pha động.

*Dung dịch phân giải*: Dung dịch chứa adrenalin tartrat chuẩn 0,0018 % và noradrenalin tartrat 0,0018 % trong pha động.

*Điều kiện sắc ký*:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm)* (cột Nucleosil C18 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 205 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

*Cách tiến hành*:

Thử nghiệm chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa hai pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch phân giải không nhỏ hơn 2,0.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với noradrenalin thì không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động và điều kiện sắc ký*: Như mô tả trong phần "Noradrenalin".

*Dung dịch chuẩn*: Dung dịch adrenalin tartrat chuẩn 0,02 % trong pha động.

*Dung dịch thử*: Pha loãng 1 thể tích chế phẩm thành 10 thể tích bằng pha động.

*Dung dịch phân giải*: Dung dịch adrenalin tartrat chuẩn 0,02 % và noradrenalin tartrat 0,02 % trong pha động.

*Cách tiến hành*:

### **TCVN 1-3:2017**

Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa hai pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch phân giải không nhỏ hơn 2,0.

Tính hàm lượng của adrenalin,  $C_9H_{13}NO_3$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_9H_{13}NO_3$  của dung dịch chuẩn.

#### **Bảo quản**

Nơi mát, tránh ánh sáng.

#### **Loại thuốc**

Thuốc kích thích giao cảm.

#### **Hàm lượng thường dùng**

1 mg/ml.

**VIÊN NÉN ALBENDAZOL****Tabellae Albendazol**

Là viên nén chứa albendazol.

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

Hàm lượng albendazol,  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ , từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng*: Silica gel F<sub>254</sub>.

*Dung môi khai triển*: Cloroform - acid acetic băng - ether (80 : 10 : 10).

*Dung dịch thử*: Hòa tan một lượng bột thuốc đã nghiền mịn chứa khoảng 100 mg albendazol trong 20 ml acid acetic băng (TT). Lọc.

*Dung dịch đối chiếu*: Hòa tan 25 mg albendazol chuẩn trong 5 ml acid acetic băng (TT).

*Cách tiến hành*: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để bay hơi hết dung môi. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có giá trị  $R_f$  và màu sắc tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thử phải cho đỉnh hấp thụ cực đại ở bước sóng  $308 \pm 1$  nm (Phụ lục 4.1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị*: Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan*: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

*Tốc độ quay*: 75 r/min.

*Thời gian*: 30 min.

*Dung dịch methanol acid*: Lấy 50 ml methanol (TT) cho vào bình định mức 100 ml thêm 2 ml acid hydrochloric (TT), pha loãng vừa đủ với methanol (TT) đến vạch.

*Dung dịch chuẩn*: Cân chính xác khoảng 90 mg albendazol chuẩn cho vào bình định mức 250 ml, thêm 10 ml dung dịch methanol acid, lắc để hoà tan. Pha loãng với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) vừa đủ đến vạch và lắc đều. Lấy 5,0 ml dung dịch này cho vào bình định mức 200 ml, pha loãng với dung dịch natri hydroxyd 0,1M (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều.

*Cách tiến hành*:

Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với dung dịch chuẩn. Đo độ hấp thụ của dung dịch này và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 308 nm và cực tiểu khoảng 350 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm. Dùng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng albendazol,  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ , đã hòa tan theo cách tính trong phần Định lượng.

*Yêu cầu*: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng albendazol,  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

*Dung dịch thử*: Cân 20 viên và tính khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột tương ứng với khoảng 0,1 g albendazol vào bình định mức 250 ml, thêm 150 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M trong methanol (TT), lắc cho tan hoàn toàn. Sau đó thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M trong methanol (TT) vừa đủ đến vạch. Lắc đều, lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc cho vào bình định mức 250 ml, pha loãng với dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều.

*Dung dịch chuẩn*: Tiến hành như với dung dịch thử, thay bột viên bằng 100 mg albendazol chuẩn.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 308 nm và cực tiểu khoảng 350 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm. Dùng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$  dựa theo hàm lượng của albendazol chuẩn và tỷ số của hiệu số độ hấp thụ ở 2 bước sóng cực đại, cực tiểu của dung dịch thử so với dung dịch chuẩn.



**TCVN I-3:2017**

**Bảo quản**

Trong lọ kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc chống giun sán phổ rộng.

**Hàm lượng thường dùng**

200 mg, 400 mg.

**VIÊN NÉN ALIMEMAZIN***Tableta Alimemazini*

Viên nén trimeprazin

Là viên nén chứa alimemazin tartrat.

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

Hàm lượng alimemazin tartrat,  $C_{38}H_{44}N_4S_2 \cdot C_4H_6O_6$ , từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Thêm 10 ml nước và 2 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) vào một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 40 mg alimemazin tartrat. Lắc, chiết với 15 ml ether (TT). Rửa lớp ether với 5 ml nước. Loại nước bằng natri sulfat khan (TT), bốc hơi ether đến khô trên cách thủy. Hòa tan cân trong 0,4 ml dicloromethan (TT). Phổ hấp thụ hồng ngoại của dung dịch dicloromethan thu được (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của alimemazin.

B. Thêm 1 ml hỗn hợp đồng thể tích của formaldehyd (TT) và acid sulfuric (TT) vào một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1 mg alimemazin tartrat. Màu đỏ tía xuất hiện.

**Độ hòa tan**

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 500 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc. Pha loãng nếu cần với môi trường hòa tan. Đo độ hấp thụ của dung dịch thử ở bước sóng cực đại khoảng 251 nm (Phụ lục 4.1), sử dụng cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan, so sánh với dung dịch chuẩn alimemazin tartrat có cùng nồng độ pha trong môi trường hòa tan.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng alimemazin tartrat so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Tạp chất liên quan**

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

Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.

Dung môi khai triển: Aceton - diethylamin - cyclohexan (10 : 10 : 80).

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

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng dung dịch (1) thành 200 lần với cùng hỗn hợp dung môi trên.

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

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Bỏ qua bất kỳ vết nào còn nằm tại điểm chấm sắc ký.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch natri heptansulfonat (TT) 0,005 M trong hỗn hợp methanol - nước - dung dịch acid acetic 6 M (65 : 34 : 1) điều chỉnh tỷ lệ thành phần dung môi nếu cần.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 5 mg alimemazin tartrat, cho vào bình định mức 100 ml, hòa tan trong pha động và thêm pha động đến vừa đủ. Lắc đều và lọc.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch alimemazin tartrat chuẩn 0,005 % trong pha động (0,05 mg/ml).

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

## **TCVN I-3:2017**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic alimemazin không được lớn hơn 3,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic alimemazin từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %.

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

Tính hàm lượng phần trăm alimemazin tartrat,  $C_{26}H_{44}N_4S_2.C_4H_6O$ , trong chế phẩm dựa theo diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{26}H_{44}N_4S_2.C_4H_6O$  của alimemazin tartrat chuẩn.

### **Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Thuốc kháng histamin  $H_1$ ; thuốc an thần.

### **Hàm lượng thường dùng**

5 mg.

**VIÊN NÉN ALOPURINOL**  
*Tabellae Allopurinoli*

Là viên nén chứa alopurinol.

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

Hàm lượng alopurinol,  $C_5H_4N_4O$ , từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lấy một lượng bột viên tương đương với 50 mg alopurinol, thêm 10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), nghiền trộn kỹ, lọc. Acid hóa dịch lọc bằng dung dịch acid acetic 1 M (TT) và để yên 10 min đến 15 min. Lọc lấy tủa, rửa tủa bằng 3 ml ethanol (TT) sau đó bằng 4 ml ether (TT). Để khô ngoài không khí 15 min sau đó sấy ở 105 °C trong 3 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại của sản phẩm thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của alopurinol chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm có một cực đại ở bước sóng khoảng 250 nm.

C. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g alopurinol với 5 ml dung dịch natri hydroxyd 1,25 M (TT), thêm 3 ml dung dịch phosphomolybdotungstic (TT) và 5 ml dung dịch natri carbonat 20 % (TT), màu xanh xám sẽ xuất hiện.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

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

*Tốc độ quay:* 75 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:*

*Dung dịch thử:* Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT) để được dung dịch thử có nồng độ tương đương với dung dịch chuẩn.

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 40 mg alopurinol chuẩn, chuyển vào bình định mức 200 ml, thêm 10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và lắc siêu âm 2 min, tiếp tục lắc cơ học trong khoảng 10 min và thêm dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT) đến vừa đủ thể tích. Pha loãng dung dịch thu được với dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT) để được dung dịch có nồng độ alopurinol khoảng 8 µg/ml.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 75 % lượng alopurinol,  $C_5H_4N_4O$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g alopurinol và chuyển vào bình định mức 250 ml, thêm 20 ml dung dịch natri hydroxyd 0,05 M (TT), lắc trong 20 min, thêm 80 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), lắc trong 10 min, thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) đến định mức, lắc đều, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 250,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 100 mg alopurinol chuẩn, chuyển vào bình định mức 250 ml, thêm 20 ml dung dịch natri hydroxyd 0,05 M (TT), lắc đều để hòa tan và thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) đến định mức. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 250,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thu được ở bước sóng 250 nm, dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng của alopurinol,  $C_5H_4N_4O$ , dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_5H_4N_4O$  trong alopurinol chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Dự phòng gút và tăng acid uric máu.

**Hàm lượng thường dùng**

50 mg; 100 mg; 300 mg.



**NANG MỀM VITAMIN E**  
***Molles capsulae Vitamini E***

Là nang mềm chứa một trong các dạng vitamin E: d- hoặc dl-alpha tocopherol ( $C_{29}H_{50}O_2$ ); d- hoặc dl-alpha tocopheryl acetat ( $C_{31}H_{52}O_2$ ).

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng vitamin E, từ 95,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

**Dung dịch thử cho alpha tocopheryl acetat** (Dùng dụng cụ thủy tinh tránh ánh sáng): Cân chính xác một lượng thuốc trong nang tương ứng với khoảng 220 mg d- hoặc dl-alpha tocopheryl acetat vào bình nón có nút mài 150 ml, cho vào 25 ml *ethanol* (TT) để hòa tan. Thêm 20 ml hỗn hợp gồm *acid sulfuric* (TT) và *ethanol* (TT) (1 : 7) và đun hồi lưu trong 3 h trong điều kiện tránh ánh sáng. Làm nguội, chuyển vào bình định mức 200 ml rồi pha loãng bằng hỗn hợp gồm *acid sulfuric* (TT) và *ethanol* (TT) (1 : 72) vừa đủ đến vạch và trộn đều.

A. Chuẩn bị dung dịch chứa một lượng thuốc trong nang tương ứng với khoảng 10 mg alpha tocopherol trong 10 ml *ethanol* (TT) hoặc dùng 10 ml dung dịch thử cho alpha tocopheryl acetat, vừa lắc vừa thêm 2 ml *acid nitric* (TT), đun nóng khoảng 75 °C trong 15 min sẽ xuất hiện màu đỏ sáng hoặc màu cam.

B. Chuẩn bị dung dịch chứa một lượng thuốc trong nang tương ứng với khoảng 100 mg alpha tocopherol trong 50 ml *ether* (TT). Đối với alpha tocopheryl acetat, lấy 100 ml dung dịch thử cho alpha tocopheryl acetat vào bình gạn và thêm 200 ml nước, chiết lần đầu với 75 ml, rồi với 25 ml *ether* (TT), gộp dịch chiết ether vào một bình gạn khác. Thêm vào dịch chiết ether hoặc dung dịch ether ở trên 20 ml dung dịch *kali ferriyanid* 10 % trong *dung dịch natri hydroxyd* 0,2 M (TT) và lắc 3 min. Rửa lớp ether 4 lần, mỗi lần với 50 ml nước, bỏ nước rửa và làm khan dịch ether bằng *natri sulfat khan* (TT). Bốc hơi dịch ether trên cách thủy ở áp suất giảm hoặc trong bầu khí nitơ cho đến khi còn khoảng 7 đến 8 ml rồi ngừng cung cấp nhiệt và để ether bốc hơi trong không khí đến khi thu được cần. Lập tức hòa tan cần trong 5,0 ml *isooctan* (TT) và tiến hành xác định góc quay cực (Phụ lục 6.4). Tính góc quay cực riêng với C là nồng độ (%) tocopherol trong dung dịch đem thử được xác định từ phần Định lượng. Dạng đồng phân d- có góc quay cực riêng không nhỏ hơn +24°, dạng dl- có góc quay cực riêng bằng 0.

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

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** *Methanol* - nước (49 : 1).

**Dung dịch thử:** Cân và xác định chính xác khối lượng của 20 nang. Dùng một dao nhọn hay dụng cụ khác mở các nang ra sao cho không bị thất thoát các mảnh vỏ nang. Chuyển toàn bộ lượng thuốc trong nang vào cốc có mỏ 100 ml. Rửa vỏ nang bằng *ether ethylic* (TT) hoặc *n-hexan* (TT), làm khô vỏ nang dưới dòng khí nóng cho tới khi không còn ngửi thấy mùi dung môi, để nguội trong bình hút ẩm. Cân và xác định chính xác khối lượng của 20 vỏ nang, tính khối lượng trung bình thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng thuốc trong nang tương đương khoảng 50 mg vitamin E vào bình định mức 50 ml, thêm *ethanol* (TT) vừa đủ, lắc đều.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác khoảng 50 mg vitamin E chuẩn [alpha tocopherol ( $C_{29}H_{50}O_2$ ) hoặc alpha tocopheryl acetat ( $C_{31}H_{52}O_2$ )] vào bình định mức 50 ml, thêm *ethanol* (TT) vừa đủ, lắc đều.

**Dung dịch phân giải:** Hòa tan 50 mg alpha tocopherol chuẩn và 50 mg alpha tocopheryl acetat chuẩn trong 50 ml *ethanol* (TT).

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm đến 30 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (5 hoặc 10 μm).

## **TCVN I-3:2017**

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 284 nm đối với alpha tocopherol acetat và 292 nm đối với alpha tocopherol.

Tốc độ dòng: 1 đến 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành*

Tính phù hợp của hệ thống sắc ký:

Tiêm dung dịch phân giải: Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa 2 pic alpha tocopherol và alpha tocopheryl acetat không nhỏ hơn 2,6.

Tiêm dung dịch chuẩn: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic giữa các lần tiêm nhắc lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 0,8 %.

Tiêm dung dịch thử. Tính hàm lượng vitamin E theo diện tích pic chính của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng vitamin E trong dung dịch chuẩn.

Hoạt lực của vitamin E được tính theo đơn vị USP.

1 mg dl-alpha tocopherol = 1,1 đơn vị USP vitamin E.

1 mg dl-alpha tocopheryl acetat = 1 đơn vị USP vitamin E.

1 mg d-alpha tocopherol = 1,49 đơn vị USP vitamin E.

1 mg d-alpha tocopheryl acetat = 1,36 đơn vị USP vitamin E.

**Bảo quản**

Đựng trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Vitamin.

**Hàm lượng thường dùng**

100 IU, 400 IU.

**NANG ALVERIN*****Capsulae Alverini***

Là nang cứng chứa alverin citrat.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng alverin citrat,  $C_{20}H_{27}N.C_8H_8O_7$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi triển khai: Cloroform - methanol (90 : 10).*

*Dung dịch thử:* Hòa tan một lượng bột thuốc đã nghiền mịn có chứa khoảng 100 mg alverin citrat trong 10 ml methanol (TT), lọc.

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch alverin citrat chuẩn 1 % trong methanol (TT).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí, kích thước và màu sắc phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Trong phép thử Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng thời gian lưu với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:*

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động và điều kiện sắc ký* được thực hiện giống như trong mục Định lượng.

*Dung dịch thử:* Lấy khoảng 20 ml dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ một phần dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc này (nếu cần) với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để tạo thành dung dịch có nồng độ khoảng 0,006 % alverin citrat.

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch alverin citrat chuẩn 0,006 % trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tính toán lượng alverin citrat,  $C_{20}H_{27}N.C_8H_8O_7$ , trong môi trường hòa tan dựa theo diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{20}H_{27}N.C_8H_8O_7$  trong alverin citrat chuẩn.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 70 % lượng alverin citrat,  $C_{20}H_{27}N.C_8H_8O_7$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Dung dịch natri lauryl sulfat 0,01 M trong hỗn hợp acetonitril - nước (55 : 45), điều chỉnh pH đến 3,0 bằng acid phosphoric (TT).

*Dung dịch thử:* Cân thuốc trong 20 nang, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn, trộn đều. Cân một lượng bột viên tương ứng với 0,300 g alverin citrat vào bình định mức 250 ml, thêm 100 ml methanol (TT), lắc siêu âm 1 h và thêm methanol (TT) đến định mức. Lắc kỹ trong 10 min và lọc (giấy lọc cellulose nitrat 0,45 µm là thích hợp). Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thu được thành 20,0 ml với nước.

*Dung dịch chuẩn:* Pha dung dịch alverin citrat chuẩn 0,12 % trong methanol (TT). Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 20,0 ml với nước.



## TCVN I-3:2017

### **Điều kiện sắc ký :**

Cột kích thước (15 cm x 4,6 mm) được nhồi *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 µm).

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

### **Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Thử nghiệm chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic alverin citrat trong 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng  $C_{20}H_{27}N.C_6H_9O_7$  trong nang dựa theo diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{20}H_{27}N.C_6H_9O_7$  trong alverin citrat chuẩn.

### **Bảo quản**

Đựng trong bao bì kín, bảo quản nơi thoáng mát, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Chống co thắt cơ trơn.

### **Hàm lượng thường dùng**

40 mg, 60 mg.

**THUỐC TIÊM AMINOPHYLIN*****Injectio Aminophyllini***

Thuốc tiêm aminophylin là dung dịch vô khuẩn chứa aminophylin hoặc aminophylin hydrat trong nước để pha thuốc tiêm không có carbon dioxyd.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ethylenđiamin,  $C_2H_8N_2$ , không quá 0,295 g đối với mỗi gam theophylin khan,  $C_7H_8N_4O_2$ , được xác định ở phần định lượng theophylin.

Hàm lượng theophylin,  $C_7H_8N_4O_2$ , từ 81,4 % đến 90,0 % so với lượng ghi trên nhãn của aminophylin.

**Tính chất**

Dung dịch trong.

**Định tính**

A. Lấy một thể tích chế phẩm chứa khoảng 0,1 g aminophylin, thêm 0,5 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT)*, lắc đều, để yên vài phút, lọc. Rửa tủa với lượng nhỏ nước lạnh và sấy khô ở 105 °C. Phổ hấp thụ hồng ngoại của tủa phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của theophylin hoặc phổ hồng ngoại của theophylin chuẩn (Phụ lục 4.2).

B. Lấy một thể tích chế phẩm chứa khoảng 0,1 g aminophylin, thêm 2 ml *dung dịch đồng sunfat 1 %*, lắc. Màu xanh tím xuất hiện.

C. Bay hơi một lượng thể tích chế phẩm chứa khoảng 60 mg aminophylin đến khô trên đĩa sứ, thêm 1 ml *acid hydrochloric (TT)* và 0,1 g *kali clorat (TT)*, bay hơi đến khô. Cần xuất hiện màu đỏ nhạt, khi đưa vào hơi amoniac của *dung dịch amoniac 5 M (TT)* cần chuyển sang màu tía.

**pH**

Từ 8,8 đến 10,0 (Phụ lục 6.2).

**Định lượng**

*Theophylin*: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với 0,1 g aminophylin vào bình định mức 250 ml, thêm *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)* đến vạch. Lấy chính xác 5 ml dung dịch thu được vào bình định mức 250 ml, thêm *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)* đến vạch. Đo độ hấp thụ ở bước sóng 275 nm (Phụ lục 4.1), dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng theophylin,  $C_7H_8N_4O_2$ , theo A (1 %, 1 cm), lấy 650 là giá trị của A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 275 nm.

*Ethylenđiamin*: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng 0,5 g aminophylin vào bình nón 100 ml, thêm nước nếu cần để được 20 ml, thêm 0,1 ml *dung dịch lục bromocresol (TT<sub>1</sub>)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (CE)* cho đến khi màu xanh lam chuyển sang xanh lục.

1 ml *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (CE)* tương đương với 3,005 mg  $C_2H_8N_2$ .

Tính lượng ethylenđiamin,  $C_2H_8N_2$ , có trong mỗi gam theophylin,  $C_7H_8N_4O_2$ , được tìm thấy ở phần định lượng theophylin.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc trị hen suyễn.

**Hàm lượng thường dùng**

0,240 g/10 ml.



**VIÊN NÉN AMINOPHYLIN*****Tabellae Aminophyllini***

Là viên nén chứa aminophyllin.

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 theophyllin,  $C_7H_8N_4O_2$ , từ 81,4 % đến 90,0 % so với lượng ghi trên nhãn của aminophyllin.

Hàm lượng của ethylendiamin,  $C_2H_8N_2$ , từ 10,9 % đến 12,1% so với lượng ghi trên nhãn của aminophyllin.

**Định tính**

Lấy một lượng bột viên tương ứng với 0,5 g aminophyllin, thêm 20 ml nước, lắc, lọc, thêm từng giọt 1 ml dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) vào dịch lọc, lắc. Để yên vài phút, lọc, rửa bằng nước cất để làm định tính mục A, B và dịch lọc làm định tính mục C. Rửa rửa với lượng nhỏ nước lạnh, kết tinh lại bằng nước nóng và sấy khô rửa thu được ở 105 °C.

A. Tủa có điểm chảy khoảng 271 °C (Phụ lục 6.7).

B. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tủa phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của theophyllin hoặc phổ hấp thụ hồng ngoại của theophyllin chuẩn.

C. Thêm 2,0 ml benzoyl clorid (TT) vào dịch lọc. Kiểm hóa bằng dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT), lắc mạnh, lọc lấy tủa và rửa bằng nước lạnh. Kết tinh lại bằng hỗn hợp nước - ethanol 96 % (1 : 3), rửa và sấy khô ở 100 °C. Tinh thể có điểm chảy khoảng 250 °C (Phụ lục 6.7)

D. Hòa tan lượng bột viên tương ứng khoảng 0,25 g aminophyllin với 5 ml nước, lọc. Thêm 2 ml dung dịch đồng sulfat 1 % (TT) vào 2 ml dịch lọc, lắc. Màu xanh tím xuất hiện.

**Độ hòa tan của theophyllin (Phụ lục 11.4)**

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 7,0 (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - nước (45 : 55).

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 10 ml dịch lọc pha loãng bằng đệm phosphat chuẩn pH 7,0 (TT) (nếu cần) để có nồng độ tương ứng với nồng độ của dung dịch chuẩn.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg theophyllin chuẩn vào bình định mức 100 ml, hòa tan và pha loãng bằng đệm phosphat chuẩn pH 7,0 (TT) đến vạch. Hút 1,0 ml dung dịch này vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng đệm phosphat chuẩn pH 7,0 (TT) đến vừa đủ.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm), được nhồi silica đã được gắn với nhóm phenyl (5 μm) (Cột Apex phenyl là thích hợp).

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại đặt ở bước sóng 273 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

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

Tính lượng theophyllin,  $C_7H_8N_4O_2$ , được hòa tan dựa vào diện tích pic theophyllin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_7H_8N_4O_2$  của theophyllin chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng theophyllin,  $C_7H_8N_4O_2$ , so với lượng được quy ra từ lượng aminophyllin ghi trên nhãn, được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

**Theophyllin:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 80 mg aminophyllin vào bình định mức 200 ml, thêm hỗn hợp 20 ml *natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và 60 ml *nước*, lắc 10 min, pha loãng bằng *nước* vừa đủ đến vạch, lắc, lọc, bỏ 20 ml dung dịch đầu. Lấy 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 250 ml, pha loãng bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)* vừa đủ đến vạch, lắc. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 275 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng theophyllin,  $C_7H_8N_4O_2$ , theo A (1 %, 1 cm), lấy 650 là giá trị của A (1 %, 1 cm) của theophyllin ở cực đại 275 nm.

**Ethylendiamin:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,3 g aminophyllin vào bình nón 100 ml, thêm 20 ml *nước*, lắc, đun nóng ở 50 °C trong 30 min, thêm 0,1 ml *dung dịch lục bromocresol (TT<sub>1</sub>)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (CĐ)* cho đến khi xuất hiện màu xanh lục.

1 ml *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (CĐ)* tương đương với 3,005 mg  $C_2H_8N_2$ .

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc trị hen suyễn.

**Hàm lượng thường dùng**

100 mg.

**BỘT PHA TIÊM AMOXICILIN*****Amoxicillini pro Iniectione***

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,  $C_{16}H_{19}N_3O_6S$ , phải đạt từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Bột kết tinh trắng hoặc trắng ngà.

**Định tính**

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

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 % đã được điều chỉnh đến pH 5,0 với acid acetic băng (10 : 90).*

*Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm trong dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT) để được dung dịch có nồng độ amoxicilin 0,25 %.*

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

*Dung dịch đối chiếu (2): Pha dung dịch có chứa amoxicilin trihydrat chuẩn và ampicilin trihydrat chuẩn trong dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT) để có nồng độ mỗi chất là 0,25 %.*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Cho vào bình chứa hơi iod để phát hiện các vết.*

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương đương về vị trí, màu sắc, kích thước với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi 2 vết của dung dịch đối chiếu (2) được tách rời rõ ràng.

C. Có phản ứng đặc trưng của ion natri (Phụ lục 8.1).

**Giới hạn acid - kiềm**

Pha chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) để được dung dịch chứa 10 % amoxicilin, pH phải từ 8,0 đến 10,0 (Phụ lục 6.2).

**Nước**

Không được quá 4,0 % (Phụ lục 10.3). Dùng 0,3 g bột thuốc.

**Nội độc tố vi khuẩn**

Hòa tan một lượng chế phẩm trong nước BET (TT) để thu được dung dịch có nồng độ amoxicilin 10 mg/ml (dung dịch A). Giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 2,5 đơn vị nội độc tố trong 1 ml. Tiến hành thử nghiệm sử dụng giá trị pha loãng cực đại của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat sử dụng trong thử nghiệm (Phụ lục 13.2).

**Chất phân hủy**

Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương 0,24 g amoxicilin, thêm 25 ml đệm boric pH 9,0 và 0,5 ml dung dịch anhydrid acetic (TT), khuấy trong 3 min. Thêm 10 ml dung dịch đệm acetat pH 4,6 và chuẩn độ ngay bằng dung dịch thủy ngân (II) nitrat 0,02 N (CĐ) bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch thủy ngân (II) nitrat 0,02 N (CĐ) tương đương với 7,748 mg chất phân hủy (tính theo amoxicilin natri,  $C_{16}H_{19}N_3NaO_6S$ ).

Chế phẩm không được có quá 9,0 % chất phân hủy, tính theo amoxicilin natri,  $C_{16}H_{19}N_3NaO_6S$ .

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

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

*Pha động A:* Trộn 1 thể tích acetonitril (TT) với 99 thể tích dung dịch chứa 25 % (t/t) dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT) đã được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).

*Pha động B:* Trộn 20 thể tích acetonitril (TT) với 80 thể tích dung dịch chứa 25 % (t/t) dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT) đã được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).

*Dung dịch thử:* Cân thuốc trong 10 lọ để tính khối lượng trung bình của thuốc trong một đơn vị chế phẩm, trộn đều rồi cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 60 mg amoxicilin vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml pha động A, lắc trong 15 min sau đó lắc siêu âm trong 1 min rồi thêm pha động A vừa đủ đến vạch, trộn đều và lọc.

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

*Dung dịch phân giải:* Dung dịch có chứa 0,003 % amoxicilin trihydrat chuẩn và 0,0004 % cefadroxil chuẩn trong pha động A.

*Điều kiện sắc ký:*

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

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

Thể tích tiêm: 50 μl.

*Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Thử nghiệm chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa 2 pic amoxicilin và cefadroxil không nhỏ hơn 2. Điều chỉnh thành phần của pha động để đạt yêu cầu độ phân giải trên (nếu cần).

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

Tính hàm lượng amoxicilin,  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ , trong một đơn vị chế phẩm từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử, và vào hàm lượng  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$  trong amoxicilin trihydrat chuẩn.

**Bảo quản**

Tránh ẩm, ở nhiệt độ không quá 25 °C.

**Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm beta lactam.

**Hàm lượng thường dùng**

250 mg, 500 mg, 1000 mg, tính theo amoxicilin.

**NANG AMOXICILIN****Capsulae Amoxicillini**

Là nang cứng có chứa amoxicilin trihydrat.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng amoxicilin,  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Aceton - nước - toluen - acid acetic băng (65 : 10 : 10 : 2,5)*

*Dung dịch thử: Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng 100 mg amoxicilin trong 20 ml hỗn hợp gồm aceton - dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (4 : 1), lọc.*

*Dung dịch đối chiếu: Pha amoxicilin trihydrat chuẩn trong hỗn hợp gồm aceton - dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (4 : 1) để được dung dịch chứa 0,5 % amoxicilin.*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Phun dung dịch ninhydrin 0,3 % trong ethanol (TT), sấy ở 90 °C trong 15 min. Quan sát dưới ánh sáng thường. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu phải giống nhau về màu sắc và giá trị  $R_f$ .*

B. Thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử trong phần Định lượng phải tương ứng với thời gian lưu của pic amoxicilin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**Nước**

Không được quá 14,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng khoảng 0,100 g bột thuốc.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Môi trường hòa tan: 900 ml nước.*

*Thiết bị: Kiểu giỏ quay.*

*Tốc độ quay: 100 r/min.*

*Thời gian: 60 min.*

*Cách tiến hành: Lấy một lượng dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu, pha loãng nếu cần. Đo độ hấp thụ ở bước sóng cực đại 272 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. So sánh với dung dịch amoxicilin trihydrat chuẩn trong nước có nồng độ tương đương. Tính hàm lượng của amoxicilin.*

*Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng amoxicilin,  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.*

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Dung dịch A: Hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat (TT) trong 2000 ml nước, điều chỉnh tới pH  $5,0 \pm 0,1$  với dung dịch kali hydroxyd 45 %.*

*Pha động: Dung dịch A - acetonitril (96 : 4). Điều chỉnh tỷ lệ acetonitril để đạt điều kiện sắc ký yêu cầu (nếu cần).*

*Dung dịch chuẩn: Pha amoxicilin trihydrat chuẩn trong dung dịch A để có nồng độ amoxicilin chính xác khoảng 1,2 mg/ml (chỉ dùng trong vòng 6 h).*

*Dung dịch thử: Cân thuốc trong từng nang của 20 nang, tính khối lượng trung bình, trộn đều, rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng khoảng 0,200 g amoxicilin, pha trong dung dịch A vừa đủ 200,0 ml, lắc siêu âm để hòa tan và lọc qua màng lọc có kích thước lỗ lọc không quá 1  $\mu$ m (chỉ dùng trong vòng 6 h).*

*Điều kiện sắc ký:*



## **TCVN I-3:2017**

Cột kích thước (25 cm x 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm đến 10 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch chuẩn, tính trên pic chính thu được trên sắc ký đồ: hệ số dung lượng phải nằm trong khoảng 1,1 đến 2,8; số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1700; hệ số đối xứng không lớn hơn 2,5 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại mẫu chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tiêm riêng biệt dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng amoxicilin,  $C_{19}H_{19}N_3O_5S$ , trong nang từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử và hàm lượng  $C_{19}H_{19}N_3O_5S$  trong amoxicilin trihydrat chuẩn.

**Bảo quản**

Đề 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 VÀ ACID CLAVULANIC*****Tabellae Amoxicillini et Acidi clavulanici***

Là viên nén bao phim chứa amoxicilin trihydrat và kali clavulanat.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng amoxicilin,  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng acid clavulanic,  $C_8H_9NO_5$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

**Nước (Phụ lục 10.3)**

Không được quá 7,5 % khi hàm lượng trên nhãn của amoxicilin không lớn hơn 250 mg.

Không được quá 10,0 % khi hàm lượng trên nhãn của amoxicilin lớn hơn 250 mg, nhưng không lớn hơn 500 mg.

Không được quá 11,0 % khi hàm lượng trên nhãn của amoxicilin lớn hơn 500 mg.

Với viên nén dùng để nhai, không được quá 6,0 % khi hàm lượng trên nhãn của amoxicilin không lớn hơn 125 mg và không được quá 8,0 % khi hàm lượng trên nhãn của amoxicilin lớn hơn 125 mg.

Dùng 0,3 g bột viên đã nghiền mịn.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường:* 900 ml nước.

*Tốc độ quay:* 75 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan (nếu cần). Tiến hành định lượng amoxicilin và acid clavulanic hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký và dung dịch chuẩn như phần định lượng.

***Yêu cầu:***

Không ít hơn 70 % (Q) lượng amoxicilin,  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Không ít hơn 70 % (Q) lượng acid clavulanic,  $C_8H_9NO_5$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hỗn hợp 5 thể tích methanol (TT) và 95 thể tích dung dịch natri dihydrophosphat monohydrat 0,78 % đã được điều chỉnh đến pH 4,4 bằng acid phosphoric (TT).

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch amoxicilin trihydrat chuẩn 0,05 % và lithi clavulanat chuẩn 0,02 % trong nước.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên đã loại bỏ lớp bao phim và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,250 g amoxicilin vào bình định mức 500 ml, thêm 400 ml nước và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng nước vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

***Điều kiện sắc ký:***

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

## TCVN I-3:2017

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic amoxicilin và acid clavulanic không nhỏ hơn 3,5 và hệ số đối xứng của pic acid clavulanic không lớn hơn 1,5.

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

Tính hàm lượng amoxicilin,  $C_{15}H_{19}N_3O_5S$ , và acid clavulanic,  $C_8H_9NO_5$ , có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của amoxicilin,  $C_{15}H_{19}N_3O_5S$ , và acid clavulanic,  $C_8H_9NO_5$ , trong dung dịch chuẩn.

1 mg lithi clavulanat,  $C_8H_9LiNO_5$ , tương ứng với 0,9711 mg acid clavulanic,  $C_8H_9NO_5$ .

### **Bảo quản**

Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.

Đặt nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Thuốc kháng sinh.

### **Hàm lượng thường dùng**

Viên nén tương ứng với 500 mg amoxicilin khan và 125 mg acid clavulanic.

**VIÊN NÉN AMOXICILIN****Tabellae Amoxicillini**

Là viên nén chứa amoxicilin trihydrat.

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

Hàm lượng amoxicillin,  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ , từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Aceton - nước - toluen - acid acetic băng (65 : 10 : 10 : 2,5)*

*Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng 100 mg amoxicilin trong 20 ml hỗn hợp gồm aceton - dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (4 : 1), lọc.*

*Dung dịch đối chiếu: Pha amoxicilin trihydrat chuẩn trong hỗn hợp gồm aceton - dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (4 : 1) để được dung dịch chứa 0,5 % amoxicilin.*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Phun dung dịch ninhydrin 0,3 % trong ethanol (TT), sấy ở 90 °C trong 15 min. Quan sát dưới ánh sáng thường. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu phải giống nhau về màu sắc và giá trị  $R_f$ .*

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

**Nước**

Không được quá 13,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng khoảng 0,15 g bột viên.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Môi trường hòa tan: 900 ml nước.*

*Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.*

*Tốc độ quay: 75 r/min.*

*Thời gian: 60 min.*

*Cách tiến hành: Lấy một lượng dung dịch, lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu, pha loãng nếu cần. Đo độ hấp thụ ở bước sóng cực đại khoảng 272 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. So sánh với dung dịch amoxicilin trihydrat chuẩn trong nước có nồng độ tương đương. Tính hàm lượng của amoxicilin.*

*Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng amoxicilin,  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.*

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Dung dịch A: Hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat (TT) trong 2000 ml nước, điều chỉnh tới pH  $5,0 \pm 0,1$  với dung dịch kali hydroxyd 45 %.*

*Pha động: Dung dịch A - acetonitril (96 : 4). Điều chỉnh tỷ lệ acetonitril để đạt điều kiện sắc ký yêu cầu (nếu cần).*

*Dung dịch chuẩn: Pha amoxicilin trihydrat chuẩn trong dung dịch A để có nồng độ amoxicilin chính xác khoảng 1,2 mg/ml (chỉ dùng trong vòng 6 h).*

*Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,2 g amoxicilin cho vào bình định mức 200 ml, thêm dung dịch A,*

## TCVN I-3:2017

lắc siêu âm để hòa tan, thêm đến định mức với cùng dung môi, trộn đều và lọc qua màng lọc có kích thước lỗ lọc không quá 1  $\mu\text{m}$  (chỉ dùng trong vòng 6 h).

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm  $\times$  4 mm) được nhồi pha tĩnh C (3  $\mu\text{m}$  đến 10  $\mu\text{m}$ ).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10  $\mu\text{l}$ .

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch chuẩn, tính trên pic chính thu được trên sắc ký đồ: hệ số dung lượng phải nằm trong khoảng 1,1 đến 2,8; số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1700; hệ số đối xứng không lớn hơn 2,5 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại mẫu chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tiêm riêng biệt dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng amoxicilin,  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ , trong viên từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử và hàm lượng  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  trong amoxicilin trihydrat chuẩn.

**Bảo quản**

Đề ở nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm beta lactam.

**Hàm lượng thường dùng**

250 mg, 500 mg, tính theo amoxicilin khan.

**NANG AMPICILIN****Capsulae Ampicillini**

Là nang cứng có chứa ampicilin khan hoặc ampicilin trihydrat.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ampicilin,  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lấy một lượng bột thuốc đã nghiền mịn tương ứng khoảng 10 mg ampicilin, thêm 10 ml nước, lắc kỹ, lọc. Thêm vào dịch lọc 2 ml thuốc thử *Fehling* (TT), xuất hiện ngay màu tím đỏ.

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

*Bản mỏng*: Silica gel G.

*Dung môi khai triển*: Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 % được điều chỉnh tới pH 5,0 bằng acid acetic băng (10 : 90).

*Dung dịch thử*: Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng 125 mg ampicilin với 50 ml dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT), lọc.

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

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

*Cách tiến hành*: Châm riêng biệt 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, đặt bản mỏng vào bình có hơi iod đến khi xuất hiện các vết, quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử và vết chính của dung dịch đối chiếu (1) phải giống nhau về vị trí, màu sắc và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách biệt nhau rõ ràng.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị*: Kiểu giỏ quay.

*Tốc độ quay*: 100 r/min.

*Môi trường hòa tan*: 900 ml nước.

*Thời gian*: 60 min.

*Cách tiến hành*:

Thực hiện bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động, dung dịch chuẩn và điều kiện sắc ký* thực hiện như trong phần Định lượng.

*Dung dịch thử*: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác một thể tích dịch lọc, pha trong pha động A để có nồng độ ampicilin chính xác khoảng 0,006 %.

*Yêu cầu*: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng ampicilin,  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

**Mất khối lượng do làm khô**

Cân chính xác khoảng 500 mg bột thuốc, sấy trong chân không dưới áp suất 5 mmHg ở 60°C trong 3 h.

Lượng mất đi phải từ 10,0 % đến 15,0 % khi chế phẩm chứa ampicilin trihydrat. Lượng mất đi không được lớn hơn 4 % khi chế phẩm chứa ampicilin khan.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động A*: Hỗn hợp gồm 1 thể tích dung dịch acid acetic 10 % (TT), 100 thể tích dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT), 100 thể tích acetonitril (TT) và nước vừa đủ 2000 thể tích.

*Pha động B*: Hỗn hợp gồm 1 thể tích dung dịch acid acetic 10 % (TT), 100 thể tích dung dịch kali dihydrophosphat 0,2 M (TT), 800 thể tích acetonitril (TT) và nước vừa đủ 2000 thể tích.

*Pha động*: Pha động A - pha động B (85 : 15).

## TCVN I-3:2017

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

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

**Dung dịch thử:** Cân thuốc trong 20 nang, tính khối lượng trung bình, trộn đều và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột tương ứng với 60 mg ampicilin, lắc trong 15 min với 80 ml pha động A rồi thêm pha động A đến vừa đủ thể tích 100,0 ml. Lọc, lấy 5,0 ml dịch lọc pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động A.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm) (cột Nucleosil C18 là thích hợp).

Detector hấp thụ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic ampicilin và pic cephradine phải không nhỏ hơn 3,0; có thể điều chỉnh thành phần pha động để đạt yêu cầu trên.

Tiêm lần lượt dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng ampicilin,  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ , trong viên từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  trong ampicilin chuẩn.

**Bảo quản**

Để nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm beta - lactam.

**Hàm lượng thường dùng**

250 mg, 500 mg, tính theo ampicilin khan.

**BỘT PHA TIÊM AMPICILIN*****Ampicillini pro injectione***

Bột pha tiêm ampicilin là bột kết tinh vô khuẩn của ampicilin natri đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chỉ pha với nước vô khuẩn để tiêm ngay trước khi dùng.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ampicillin,  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ , phải đạt từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, tan trong nước.

**Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A và C.

Nhóm II: B, C và D.

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

Nếu phổ không phù hợp thì thực hiện như sau: Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 0,25 g ampicilin trong 5 ml nước, thêm 0,5 ml dung dịch acid acetic 2 M (TT), trộn đều và để yên 10 min trong nước lạnh. Lọc qua phễu thủy tinh xốp số 3, rửa cặn với 2 ml đến 3 ml hỗn hợp 9 thể tích aceton (TT) và 1 thể tích nước, làm khô cặn ở 60 °C trong 30 min và đo phổ hồng ngoại. Phổ hồng ngoại của cặn phải phù hợp với phổ hồng ngoại chuẩn của ampicilin trihydrat.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng thời gian lưu với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

C. Chế phẩm phải có phản ứng đặc trưng của muối natri (Phụ lục 8.1).

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

**Bản mỏng:** Silica gel G.

**Dung môi khai triển:** Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 % được điều chỉnh tới pH 5,0 bằng acid acetic băng (10 : 90).

**Dung dịch thử:** Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 25 mg ampicilin natri trong 10 ml dung dịch natri hydrocarbonat 4,2 % (TT).

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

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

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, đặt bản mỏng vào bình có hơi iod đến khi xuất hiện các vết, quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử và vết chính của dung dịch đối chiếu (1) phải giống nhau về vị trí, màu sắc và hình dạng. Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách biệt nhau rõ ràng.

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT), lắc kỹ (dung dịch A).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước vừa đủ 10 ml (dung dịch B).

Cả hai dung dịch đều phải trong. Nếu dung dịch đục thì không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2).

Độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch B ở bước sóng 430 nm không quá 0,15.

**Giới hạn acid - kiềm**

Dung dịch chế phẩm 10 % trong nước không có carbon dioxide (TT) có pH từ 8,0 đến 10,0. Đo trong vòng 10 min sau khi pha dung dịch (Phụ lục 6.2).

**Nước**

Không được quá 2 % (Phụ lục 10.3). Dùng 0,3 g bột thuốc.



**Chất hấp thụ iod**

Hòa tan khoảng 0,100 g chế phẩm trong 20 ml nước, thêm 0,5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và 25,0 ml dung dịch iod 0,02 N (CĐ). Định lượng ngay bằng dung dịch natri thiosulfat 0,02 N (CĐ), dùng dung dịch hồ tinh bột (TT) làm chỉ thị.

Song song làm mẫu trắng trong cùng điều kiện. Hiệu số giữa hai lần chuẩn độ biểu thị lượng chất hấp thụ iod có mặt.

1 ml dung dịch natri thiosulfat 0,02 N (CĐ) tương ứng với 0,7392 mg chất hấp thụ iod. Tính tỷ lệ phần trăm chất hấp thụ iod trong mẫu thử. Tổng tỷ lệ phần trăm chất hấp thụ iod và tỷ lệ phần trăm ampicilin natri (cả hai loại đều tính theo chất khan) không được ít hơn 97,5 %.

1 mg  $C_{16}H_{18}N_3O_4S$  được xác định ở mục định lượng tương đương với 1,063 mg ampicilin natri,  $C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$ .

**Nội độc tố vi khuẩn**

Tiến hành thử theo chuyên luận "Phép thử nội độc tố vi khuẩn" (Phụ lục 13.2).

Hòa tan một lượng chế phẩm trong nước BET (TT) để thu được dung dịch có nồng độ ampicilin 9,5 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 1,5 IU/ml. Giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Nước - acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 1 M - dung dịch acid acetic 1 M (909 : 80 : 10 : 1).

**Dung dịch thử:** Cân thuốc trong 10 lọ, tính khối lượng trung bình của thuốc trong một đơn vị chế phẩm, trộn đều. Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 50 mg ampicilin vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động, lắc cho tan, pha loãng bằng pha động đến vạch, lắc đều và lọc. Hút 10,0 ml dịch lọc, pha loãng thành 50,0 ml với pha động.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác khoảng 50 mg ampicilin chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động, lắc cho tan, pha loãng bằng pha động đến vạch, lắc đều và lọc. Hút 10,0 ml dịch lọc, pha loãng thành 50,0 ml với pha động.

**Dung dịch phân giải:** Dung dịch có nồng độ ampicilin chuẩn 200 µg/ml và cephradine chuẩn 20 µg/ml pha trong pha động.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

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

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch phân giải và điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của các pic ít nhất bằng nửa thang đo. Thử nghiệm chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa 2 pic ampicilin và cephradine không nhỏ hơn 3,0. Nếu cần, có thể điều chỉnh thành phần pha động để đạt điều kiện trên. Thử nghiệm chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của 6 lần tiêm dung dịch chuẩn nhỏ hơn 2,0 %.

Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng ampicilin,  $C_{16}H_{18}N_3O_4S$ , trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{16}H_{18}N_3O_4S$  trong ampicilin chuẩn.

**Bảo quản**

Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 25 °C.

**Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm beta - lactam.

**Hàm lượng thường dùng**

500 mg, 1000 mg.

**NANG ARTEMETHER**  
*Capsulae Artemetheri*

Là nang cứng chứa artemether.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng artemether,  $C_{16}H_{26}O_5$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Cân một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 80 mg artemether, thêm 10 ml ethanol (TT), lắc kỹ khoảng 5 đến 10 min, lọc (dịch lọc A). Lấy 3 ml dịch lọc A, thêm 0,1 g kali iodid (TT), lắc cho tan và đun trong nồi cách thủy, xuất hiện màu vàng nhạt.

B. Lấy vài giọt dịch lọc A cho vào chén sứ trắng, thêm 1 giọt dung dịch anisaldehyd 1 % trong acid sulfuric (TT), xuất hiện màu hồng.

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

**Tạp chất liên quan**

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Hệ dung môi khai triển: Ether dầu hòa (khoảng sôi 40 °C đến 60 °C) - ethyl acetat (7 : 3).

Dung dịch thử: Cân một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg artemether, thêm 5 ml acetone (TT), lắc 10 phút, lọc. Sử dụng dịch lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích với acetone (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5 thể tích dung dịch đối chiếu (1) thành 10 thể tích với acetone (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, phun dung dịch vanilin 5 % trong acid sulfuric (TT) và quan sát dưới ánh sáng ban ngày.

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %). Ngoài ra, chỉ được có một vết đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml nước đối với nang 40 mg và 1000 ml đối với nang 100 mg.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 60 min.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Lấy 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 25 ml, thêm dung dịch acid hydrochloric 1 M trong ethanol (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 40 mg artemether chuẩn vào bình định mức 200 ml, hòa tan với ethanol (TT), thêm ethanol (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 50 ml, thêm 5 ml nước và pha loãng với dung dịch acid hydrochloric 1 M trong ethanol (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Làm nóng dung dịch thử và dung dịch chuẩn trong nồi cách thủy ở nhiệt độ 70 °C ± 1 °C trong 90 min. Làm nguội tới nhiệt độ phòng. Đo độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 254 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch acid hydrochloric 1 M trong ethanol (TT) làm mẫu trắng. Dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ  $C_{16}H_{26}O_5$  của dung dịch chuẩn, tính hàm lượng artemether,  $C_{16}H_{26}O_5$ , đã hòa tan trong mỗi nang.

Yêu cầu: Không được ít hơn 65 % lượng artemether,  $C_{16}H_{26}O_5$ , so với hàm lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Acetonitril - nước (55 : 45).

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch artemether chuẩn trong pha động, có nồng độ chính xác khoảng 4 mg/ml.

*Dung dịch thử:* Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg artemether vào bình định mức 25 ml, thêm 20 ml pha động, lắc siêu âm 10 min, làm nguội, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Dùng dịch lọc.

*Điều kiện sắc ký:*

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành:*

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

Tính hàm lượng artemether,  $C_{15}H_{26}O_5$ , trong nang dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic artemether trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ  $C_{15}H_{26}O_5$  của dung dịch chuẩn.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Chống sốt rét.

**Hàm lượng thường dùng**

40 mg; 100 mg.

**VIÊN NÉN ARTEMETHER*****Tabellae Artemetheri***

Là viên nén chứa artemether

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

**Hàm lượng artemether,  $C_{15}H_{20}O_5$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.**

**Định tính**

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 80 mg artemether, thêm 10 ml *ethanol* (TT), lắc kỹ khoảng 5 đến 10 min, lọc (dịch lọc A). Lấy 3 ml dịch lọc A, thêm 0,1 g *kali iodid* (TT), lắc cho tan và đun trong nồi cách thủy, xuất hiện màu vàng nhạt.

B. Lấy vài giọt dịch lọc A cho vào chén sứ trắng, thêm 1 giọt *dung dịch anisaldehyd 1 % trong acid sulfuric* (TT), xuất hiện màu hồng.

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

**Tạp chất liên quan**

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

Hệ dung môi khai triển: *Ether dầu hòa (khoảng sôi 40 °C đến 60 °C) - ethyl acetat (7 : 3).*

*Dung dịch thử:* Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg artemether, thêm 5 ml *acetone* (TT), lắc 10 min, lọc. Sử dụng dịch lọc.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích với *acetone* (TT).

*Dung dịch đối chiếu (2):* Pha loãng 5 thể tích dung dịch đối chiếu (1) thành 10 thể tích với *acetone* (TT).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, phun *dung dịch vanillin 5 % trong acid sulfuric* (TT) và quan sát dưới ánh sáng ban ngày.

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %). Ngoài ra, chỉ được có một vết đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 500 ml *nước* đối với nang 40 mg và 1000 ml đối với nang 100 mg.

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 60 min.

*Dung dịch thử:* Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Lấy 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 25 ml, thêm *dung dịch acid hydrochloric 1 M trong ethanol* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều.

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 40 mg artemether chuẩn vào bình định mức 200 ml, hòa tan với *ethanol* (TT), thêm *ethanol* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 50 ml, thêm 5 ml *nước* và pha loãng với *dung dịch acid hydrochloric 1 M trong ethanol* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Làm nóng dung dịch thử và dung dịch chuẩn trong cách thủy ở nhiệt độ  $70\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$  trong 90 min. Làm nguội tới nhiệt độ phòng. Đo độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 254 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrochloric 1 M trong ethanol* (TT) làm mẫu trắng. Dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ  $C_{15}H_{20}O_5$  của dung dịch chuẩn, tính hàm lượng artemether,  $C_{15}H_{20}O_5$ , đã hòa tan trong mỗi nang.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 65 % lượng artemether,  $C_{15}H_{20}O_5$ , so với hàm lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

## TCVN I-3:2017

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Acetonitril - nước (55 : 45).*

*Dung dịch chuẩn: Dung dịch artemether chuẩn trong pha động, có nồng độ chính xác khoảng 4 mg/ml.*

*Dung dịch thử: Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg artemether vào bình định mức 25 ml, thêm 20 ml pha động, siêu âm 10 min, làm nguội, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Dùng dịch lọc.*

*Điều kiện sắc ký:*

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành:*

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

Tính hàm lượng artemether,  $C_{15}H_{22}O_5$ , trong viên dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic artemether trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ  $C_{15}H_{22}O_5$  của dung dịch chuẩn.

### Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Chống sốt rét.

### Hàm lượng thường dùng

40 mg; 100 mg.

**BỘT PHA TIÊM ARTESUNAT*****Artesunati pulvis ad injectionem***

Bột pha tiêm artesunat là bột kết tinh vô khuẩn của artesunat, đựng trong lọ thủy tinh kín vô khuẩn. Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng artesunat,  $C_{19}H_{28}O_6$ , phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Bột kết tinh trắng.

**Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D.

A. Chế phẩm phải có phổ hấp thụ hồng ngoại phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của artesunat (Phụ lục 4.2).

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Ethanol - toluen - amoniac (70 : 30 : 1,5).*

*Dung dịch thử:* Hòa tan một lượng bột thuốc trong *methanol* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ artesunat 1 mg/ml.

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch artesunat chuẩn trong *methanol* (TT) nồng độ 1mg/ml.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Phun *dung dịch anisaldehyd* (TT) và làm nóng bản mỏng ở 120 °C trong 5 min. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, kích thước, màu sắc với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Hòa tan một lượng bột thuốc tương đương 0,1 g artesunat trong 40 ml *ethanol* (TT), lắc đều, lọc. Thêm vào một nửa dịch lọc (phần còn lại dùng cho phép thử D) 0,5 ml *dung dịch hydroxylamin hydroclorid trong ethanol* (TT), 0,25 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M* (TT). Đun hỗn hợp trong cách thủy đến sôi, để nguội, thêm 2 giọt *dung dịch acid hydrocloric loãng* (TT) và 2 giọt *dung dịch sắt (III) clorid 5 %* (TT), xuất hiện màu tím đỏ.

D. Bốc hơi trên cách thủy phần dịch lọc còn lại ở phép thử C đến khi thể tích còn khoảng 5 ml. Lấy vài giọt cho vào một đĩa sứ trắng, thêm một giọt *dung dịch vanilin 5 % trong acid sulfuric* (TT), xuất hiện màu nâu đỏ.

**Độ trong của dung dịch**

Dung dịch tạo thành pha theo hướng dẫn sử dụng phải trong (Phụ lục 9.2) và không có tiểu phân nhìn thấy bằng mắt thường (Phụ lục 11.8, mục B).

**pH**

Lắc kỹ 0,50 g chế phẩm trong 50 ml *nước không có carbon dioxyd* (TT) và lọc. pH của dịch lọc phải từ 3,5 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

**Clorid**

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4).

Lắc kỹ 0,50 g chế phẩm với 30 ml *nước* và lọc qua giấy lọc đã rửa hết ion clorid. Bỏ khoảng 5 ml dịch lọc đầu, lấy 15 ml dịch lọc tiến hành thử.

**Nước**

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Đùng 2,000 g bột thuốc.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động và điều kiện sắc ký:* Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.

*Dung dịch thử:* Dùng dung dịch thử trong mục Định lượng.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml với *acetonitril* (TT).

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan khoảng 1 mg artemimol chuẩn, 1 mg artemisinin chuẩn và 10 mg artesunat chuẩn trong 10 ml *acetonitril* (TT).

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu(1) và dung dịch đối chiếu (2), ghi lại sắc ký đồ trong khoảng thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của artesunat.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu(2), các pic có thời gian lưu tương đối so với artesunat (thời gian lưu khoảng 9 min) như sau:  $\alpha$ -artemimol khoảng 0,58;  $\beta$ -artemimol (tạp chất A) khoảng 0,91 và artemisinin (tạp chất B) khoảng 1,30. Phép thử chỉ có giá trị khi tỷ số đỉnh - hõm ( $H_p/H_v$ ) không nhỏ hơn 5,0 ( $H_p$  là chiều cao trên đường nền của pic  $\beta$ -artemimol và  $H_v$  là chiều cao trên đường nền của đáy hõm tách pic  $\beta$ -artemimol và pic artesunat). Trên sắc ký đồ của dung dịch thử có thể có 1 pic (tạp chất C) có thời gian lưu tương đối khoảng 2,7 so với pic artesunat.

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

- Tổng diện tích đáp ứng của pic  $\alpha$ -artemimol và  $\beta$ -artemimol không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu(1) (1,0 %).
- Diện tích của pic tương ứng với tạp chất B (artemisinin) không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu(1) (0,5 %).
- Diện tích của pic tương ứng với tạp chất C, sau khi nhân với 0,07 (hệ số hiệu chỉnh), không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).
- Diện tích của bất kỳ pic nào khác, ngoài pic chính, không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).
- Tổng diện tích hiệu chỉnh của bất cứ pic nào tương ứng với tạp chất C và diện tích của tất cả các pic khác ngoài pic chính không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu(1) (2,0 %). Bỏ qua pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu(1) (0,1 %).

**Nội độc tố vi khuẩn**

Không được quá 2,5 IU/mg artesunat.

Tiến hành thử theo chuyên luận "Phép thử nội độc tố vi khuẩn" (Phụ lục 13.2).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** *Acetonitril* - dung dịch đệm phosphat pH 3,0 (44 : 56).

**Dung dịch đệm phosphat pH 3,0:** Hòa tan 1,36 g kali dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh tới pH 3,0 bằng *acid phosphoric đậm đặc* (TT) và pha loãng thành 1000 ml với nước.

**Dung dịch thử:** Cân chính xác khoảng 100 mg chế phẩm (từ hỗn hợp 20 đơn vị chế phẩm đã được làm đồng đều) vào bình định mức 25 ml, thêm khoảng 15 ml *acetonitril* (TT), lắc để hòa tan và thêm *acetonitril* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều.

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch artesunat chuẩn trong *acetonitril* (TT) có nồng độ chính xác khoảng 4 mg/ml.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm  $\times$  4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 $\mu$ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 216 nm.

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký riêng biệt 6 lần dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng artesunat,  $C_{19}H_{28}O_6$ , có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{19}H_{28}O_6$  của artesunat chuẩn.

**Bảo quản**

Bột pha tiêm artesunat được bảo quản trong lọ kín, để ở nơi mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc chống sốt rét.

**Hàm lượng thường dùng**

Lọ 60 mg.

**THUỐC BỘT ASPARTAM**  
*Pulveris Aspartami*

Là thuốc bột chứa aspartam.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận Thuốc bột (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng aspartam,  $C_{14}H_{18}N_2O_5$ , từ 90 % đến 110 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Bột màu trắng, có vị ngọt.

**Định tính**

A. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *ethanol* (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi, lắc đều, lọc. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 200 đến 300 nm, phải cho các cực đại hấp thụ tại 247 nm, 252 nm, 258 nm và 264 nm

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Nước - acid formic - methanol - methylen clorid (2 : 4 : 30 : 64).*

*Dung dịch thử:* Hòa tan một lượng bột chế phẩm tương ứng với 15 mg aspartam trong 2,5 ml nước, thêm *acid acetic* (TT) vừa đủ 10 ml.

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch aspartam chuẩn 0,15 % trong hỗn hợp gồm 2,5 thể tích nước và 7,5 thể tích *acid acetic* (TT).

*Cách tiến hành:*

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc ký ra, để khô ngoài không khí, phun *dung dịch ninhydrin* 2 % (TT) và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

**Độ mịn**

Thuốc bột phải đạt yêu cầu Bột rất mịn (Phụ lục 3.5).

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 9,0 % (Phụ lục 9.6).

(1 g; 80 °C).

**Định lượng**

Cân 20 đơn vị chế phẩm, xác định khối lượng trung bình, trộn đều. Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng 40 mg aspartam vào bình định mức 100 ml, hòa tan bằng *dung dịch acid hydrochloric 2 M* (TT) và thêm đến định mức với cùng một dung môi, lắc đều. Lọc, bỏ dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được ở bước sóng 258 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *dung dịch acid hydrochloric 2 M* (TT). So sánh với dung dịch aspartam chuẩn 0,040 % trong *dung dịch acid hydrochloric 2 M* (TT).

Tính hàm lượng aspartam,  $C_{14}H_{18}N_2O_5$ , trong chế phẩm dựa vào hàm lượng  $C_{14}H_{18}N_2O_5$  trong aspartam chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Hàm lượng thường dùng**

1 g.





**VIÊN NÉN ATENOLOL****Tabellae Atenololi**

Là viên nén, hay viên bao chứa atenolol.

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

Hàm lượng atenolol,  $C_{14}H_{22}N_2O_3$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng 230-350 nm có các hấp thụ cực đại ở khoảng 276 nm và 283 nm.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, thời gian lưu của pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch (1) phải tương ứng với thời gian lưu của pic atenolol trong sắc ký đồ thu được của dung dịch (3).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh pH tới 3,0 với acid phosphoric (TT).

Pha động: Hòa tan 1,30 g natri octansulfonat (TT) trong hỗn hợp 700 ml dung dịch đệm phosphat và 300 ml methanol (TT).

Dung dịch (1): Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 50 mg atenolol, thêm 40 ml pha động, siêu âm 20 min, pha loãng thành 50,0 ml với pha động, lọc. Sử dụng dịch lọc.

Dung dịch (2): Pha loãng 1 ml dung dịch (1) thành 100 ml với pha động.

Dung dịch (3): Dung dịch atenolol chuẩn 0,1 % trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành: Tiêm dung dịch (2), điều chỉnh sao cho chiều cao của pic chính bằng 20 % thang đo.

Tiêm dung dịch (1), tiến hành sắc ký trong khoảng thời gian gấp ba lần thời gian lưu của pic chính.

Tổng diện tích của các pic phụ trong sắc ký đồ thu được của dung dịch (1) không được lớn hơn diện tích của pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch (2).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 9 ml acid hydrochloric (TT) pha loãng thành 1000 ml với nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan mẫu thử, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 10 μg atenolol/ml. Pha dung dịch atenolol chuẩn trong môi trường hòa tan để có nồng độ chính xác khoảng 10 μg/ml. Đo độ hấp thụ của các dung dịch ở bước sóng 224 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  của dung dịch chuẩn, tính hàm lượng atenolol,  $C_{14}H_{22}N_2O_3$ , đã hòa tan trong mỗi viên.

Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % lượng atenolol,  $C_{14}H_{22}N_2O_3$ , so với hàm lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

Cân 20 viên (đã loại bỏ lớp vỏ bao, nếu là viên bao), nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 35 mg atenolol vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml ethanol (TT), làm nóng hỗn dịch tới 60 °C và lắc trong 15 min, để nguội, thêm ethanol (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Lấy 5,0 ml dịch lọc, pha loãng thành 50,0 ml với ethanol (TT).

## TCVN I-3:2017

Pha dung dịch atenolol chuẩn trong *ethanol (TT)* có nồng độ chính xác khoảng 0,07 mg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng khoảng 276 nm trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là *ethanol (TT)*.

Tính hàm lượng atenolol,  $C_{14}H_{22}N_2O_3$ , trong viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ  $C_{14}H_{22}N_2O_3$  của dung dịch chuẩn.

### **Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Chống tăng huyết áp.

### **Hàm lượng thường dùng**

25 mg; 50 mg; 100 mg.

**THUỐC TIÊM ATROPIN SULFAT*****Injectio Atropini sulfatis***

Là dung dịch vô khuẩn của atropin sulfat trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng atropin sulfat,  $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.**

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

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

**Bản mỏng:** *Silica gel G*.

**Dung môi khai triển:** *Cloroform - acetone - diethylamin (50 : 40 : 10)*.

**Dung dịch thử:** Bốc hơi trên cách thủy một thể tích tương đương 5 mg atropin sulfat, rồi hòa tan cần trong 1 ml *ethanol 96 % (TT)*.

**Dung dịch đối chiếu:** Dung dịch atropin sulfat chuẩn 0,5 % trong *ethanol 96 % (TT)*.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, sấy bản mỏng ở 105 °C trong 20 min, để nguội, phun thuốc thử *kali iodobismuthat loãng (TT)* và quan sát. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, hình dạng, màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Trong phần định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic atropin sulfat trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**pH**

Từ 3,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Dung dịch chứa *natri acetat 0,01 M (TT)* và *diocetyl natri sulfosuccinat 0,005 M (TT)* trong *methanol 60 % (TT)*, điều chỉnh đến pH 5,5 bằng *acid acetic băng (TT)*.

**Đối với chế phẩm có hàm lượng atropin sulfat nhỏ hơn 0,1 %**

**Dung dịch thử:** Dung dịch chế phẩm.

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch atropin sulfat chuẩn có nồng độ tương đương với dung dịch thử pha trong nước.

**Dung dịch phân giải:** Dung dịch có chứa atropin sulfat chuẩn và homatropin hydrobromid chuẩn trong pha động, cả hai chất có nồng độ tương đương với dung dịch thử.

Thể tích tiêm: 100  $\mu$ l.

**Đối với chế phẩm có hàm lượng atropin sulfat bằng hoặc lớn hơn 0,1 %**

**Dung dịch thử:** Pha loãng chế phẩm bằng nước (nếu cần) để được dung dịch atropin sulfat 0,1 %.

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch atropin sulfat chuẩn 0,1 % pha trong nước.

**Dung dịch phân giải:** Dung dịch có chứa atropin sulfat chuẩn 0,1 % và homatropin hydrobromid chuẩn 0,1 % trong pha động.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (10 cm  $\times$  4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5  $\mu$ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 257 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

**Cách tiến hành:**

## **TCVN 1-3:2017**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, thử nghiệm chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa pic atropin sulfat và homatropin hydrobromid trên sắc ký đồ không nhỏ hơn 2,5.

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

Tính hàm lượng của atropin sulfat,  $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn và hàm lượng  $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$  trong atropin sulfat chuẩn.

### **Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Điều trị đau do co thắt đường tiêu hóa và tiết niệu, ngộ độc phospho hữu cơ.

### **Hàm lượng thường dùng**

0,25 mg/ml; 0,5 mg/ml.

**VIÊN NÉN ATROPIN SULFAT*****Tabellae Atropini sulfatis***

Là viên nén chứa atropin sulfat.

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

Hàm lượng atropin sulfat,  $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Cloroform - acetone - diethylamin (50 : 40 : 10).*

*Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 5 mg atropin sulfat, thêm 10 ml ethanol 96 % (TT), lắc 10 min đến 15 min, lọc. Bốc hơi dịch lọc trên cách thủy cho đến khô. Hòa tan cần thu được trong 1 ml ethanol 96 % (TT).*

*Dung dịch đối chiếu: Dung dịch atropin sulfat chuẩn 0,5 % trong ethanol 96 % (TT).*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc ký ra, sấy ở 105 °C trong 20 min, để nguội và phun thuốc thử *kall iodobismuthat loãng* (TT). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.*

B. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử ở mục Đồng đều hàm lượng có pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic atropin sulfat trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

C. Cân một lượng bột viên tương ứng với 5 mg atropin sulfat, thêm 5 ml nước, lắc kỹ 10 đến 15 min, lọc. Thêm vào dịch lọc 0,5 ml dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) và 0,5 ml dung dịch bari clorid 5 % (TT), xuất hiện tủa trắng, không tan trong các acid.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Dung dịch chứa natri acetat 0,01 M (TT) và dioctyl natri sulfosuccinat 0,005M (TT) trong methanol 60 % (TT), điều chỉnh đến pH 5,5 bằng acid acetic băng (TT).*

*Dung dịch thử: Lấy 1 viên, thêm 2,0 ml pha động lắc siêu âm đến khi viên rã hoàn toàn, lọc.*

*Dung dịch chuẩn: Dung dịch atropin sulfat chuẩn trong pha động có nồng độ tương đương nồng độ atropin sulfat trong dung dịch thử.*

*Dung dịch phân giải: Dung dịch atropin sulfat chuẩn và homatropin hydrobromid chuẩn trong pha động có nồng độ tương đương nồng độ atropin sulfat trong dung dịch thử.*

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (10 cm  $\times$  4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5  $\mu$ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 257 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, hệ số phân giải giữa pic atropin sulfat và homatropin hydrobromid trên sắc ký đồ không nhỏ hơn 2,5.

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

Tính hàm lượng của atropin sulfat,  $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$ , trong mỗi viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$  trong atropin sulfat chuẩn.

**Định lượng**

Lấy giá trị trung bình hàm lượng của 10 viên ở mục Đồng đều hàm lượng.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**TCVN I-3:2017**

**Loại thuốc**  
**Chống co thắt.**

**Hàm lượng thường dùng**  
**0,5 mg.**

**BỘT PHA HỖN DỊCH AZITHROMYCIN*****Pulveres Azithromycini ad suspensionum peroralum***

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa azithromycin. Có thể có thêm các tá dược thích hợp tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định hỗn dịch....

Hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Hỗn dịch thuốc" (Phụ lục 1.5).

Bột pha hỗn dịch phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng azithromycin,  $C_{39}H_{72}N_2O_{12}$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.**

**Tính chất**

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

**Định tính**

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

**Nước**

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g chế phẩm.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hỗn hợp *methanol* - *nước* - *amoniac* (80 : 19,9 : 0,1).

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng azithromycin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ azithromycin khoảng 1,0 mg trong 1 ml.

**Dung dịch thử:** Cân chính xác một lượng bột thuốc (thu được từ phép thử Đồng đề khối lượng) tương ứng với khoảng 50 mg azithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

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

Tính hàm lượng azithromycin,  $C_{39}H_{72}N_2O_{12}$ , có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic của azithromycin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{39}H_{72}N_2O_{12}$  trong azithromycin chuẩn.

**Bảo quản**

Trong gói giấy nhôm hoặc polyetylen kín.

Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc kháng sinh.

**Hàm lượng thường dùng**

125 mg; 250 mg.





**NANG AZITHROMYCIN**  
*Capsulae Azithromycini*

Là nang cứng chứa azithromycin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng azithromycin,  $C_{39}H_{72}N_2O_{12}$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,0.

*Dung dịch đệm phosphat pH 6,0:* Pha 6 lít dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M và điều chỉnh tới pH  $6,0 \pm 0,1$  bằng khoảng 40 ml acid hydrochloric (TT), thêm vào 600 mg trypsin (TT), trộn đều.

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:*

Xác định lượng azithromycin hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng với điều kiện sắc ký và pha động như mô tả ở mục Định lượng.

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

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác một lượng thích hợp azithromycin chuẩn hòa tan trong môi trường hòa tan và pha loãng từng bước nếu cần với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với dung dịch thử.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 75 % lượng azithromycin,  $C_{39}H_{72}N_2O_{12}$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Nước**

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g chế phẩm.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hỗn hợp methanol - nước - amoniac (80 : 19,9 : 0,1).

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan một lượng azithromycin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ azithromycin khoảng 1,0 mg trong 1 ml.

*Dung dịch thử:* Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg azithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

*Điều kiện sắc ký:*

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành:*

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

Tính hàm lượng azithromycin,  $C_{39}H_{72}N_2O_{12}$ , có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic của azithromycin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{39}H_{72}N_2O_{12}$  trong azithromycin chuẩn.

**Bảo quản**

Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.

Đề nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**TCVN I-3:2017**

**Loại thuốc**

Thuốc kháng sinh nhóm macrolid.

**Hàm lượng thường dùng**

250 mg; 500 mg.

**BARI SULFAT PHA HỖN DỊCH*****Bari sulfas pro suspensio***

Bari sulfat pha hỗn dịch là hỗn hợp khô của bari sulfat với chất phân tán thích hợp, có thể chứa các chất thơm và các chất bảo quản, kháng khuẩn thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng bari sulfat, BaSO<sub>4</sub>, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.**

**Tính chất**

**Bột mịn, màu trắng hay trắng ngà.**

**Định tính**

A. Đốt, rồi nung 1 g chế phẩm tới khối lượng không đổi. Lấy 0,2 g cân thu được, thêm 5 ml *dung dịch natri carbonat 50 %* và đun sôi trong 5 min. Thêm 10 ml *nước* vào hỗn hợp và lọc. Cân trên phễu dùng cho phép thử B. Acid hóa dịch lọc bằng *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)*, thêm tiếp vài giọt *dung dịch bari clorid 5 % (TT)* sẽ có tủa trắng xuất hiện.

B. Rửa cặn còn lại trên phễu ở phép thử A 3 lần, mỗi lần với một ít *nước*. Hòa cặn với 5 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)* và lọc, thêm vào dịch lọc 0,3 ml *dung dịch acid sulfuric loãng (TT)*, tủa trắng được tạo thành. Tủa này không tan trong *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)*.

**pH**

Từ 3,5 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Dùng hỗn dịch chế phẩm trong *nước* có nồng độ bari sulfat 60 % (k/k) hay thấp hơn, như nồng độ dự kiến sử dụng để thử.

**Bari hòa tan**

Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với 7,5 g bari sulfat, thêm 10 ml *dung dịch acid hydrochloric 2M (TT)* và 90 ml *nước*, trộn đều. Đun sôi hỗn hợp trong 10 min, để nguội và lọc, rửa cặn bằng *nước*, gộp dịch lọc và dịch rửa và thêm *nước* vừa đủ 100 ml. Bốc hơi 50 ml *dung dịch* thu được, chú ý tránh để cháy. Thêm vào cặn 0,1 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT)*, 10 ml *nước* nóng, lọc. Thêm vào dịch lọc 0,5 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* và để yên 30 min, *dung dịch* phải trong (Phụ lục 9.2).

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1 g; 105 °C; 4 h)

**Định lượng**

Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 0,6 g bari sulfat vào chén platin (bạch kim), thêm 5 g *natri carbonat khan (TT)* và 5 g *kali carbonat (TT)*, trộn đều. Nung tới 1000 °C và duy trì ở nhiệt độ này 15 min. Để nguội, dùng 150 ml *nước* chuyển cặn sang cốc dung tích 200 ml. Rửa chén với 2 ml *dung dịch acid acetic 6 M (TT)*, gộp *nước* rửa vào hỗn dịch trong cốc. Làm lạnh trong *nước* đá, gạn bỏ lớp dịch ở trên, chuyển toàn bộ cặn vào giấy lọc. Rửa cặn nhiều lần với *dung dịch natri carbonat 2 %* cho tới khi *nước* rửa hết sulfat, loại bỏ *nước* rửa. Thêm 5 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT)* vào giấy lọc, dùng *nước* chuyển toàn bộ cặn vào cốc chứa, thêm 5 ml *acid hydrochloric (TT)* và pha loãng thành 100 ml với *nước*. Thêm 10 ml *dung dịch amoni acetat 40 % (TT)*, 25 ml *dung dịch kali dicromat 10 %* và 10 g *ure (TT)*. Đậy cốc và để trong tủ sấy ở nhiệt độ 80 °C đến 85 °C trong 16 h. Lọc *dung dịch* khi còn đang nóng qua phễu xốp thủy tinh số 4. Đầu tiên rửa cặn với *dung dịch kali dicromat 0,5 %*, cuối cùng với 2 ml *nước*. Sấy cặn thu được ở 105 °C tới khối lượng không đổi.

1 g cặn tương ứng với 0,9213 g BaSO<sub>4</sub>.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Chất cản quang (không phối hợp) đường tiêu hóa.



**BỘT PHA TIÊM BENZATHIN BENZYL PENICILIN**  
*Benzathini benzylpenicillini ad injectionem*

Là bột vô khuẩn của benzathin benzylpenicilin đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chế phẩm có thể chứa một lượng thích hợp chất đệm, chất tạo hỗn dịch và các tá dược khác.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng benzathin benzylpenicilin,  $(C_{16}H_{18}N_2O_4S)_2 \cdot C_{16}H_{26}N_2$ , phải từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Bột kết tinh trắng, hầu như không mùi.

**Định tính**

A. Cân khoảng 0,1 g chế phẩm, thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), lắc kỹ khoảng 2 min. Thêm 2 ml ether (TT), lắc trong 1 min và để yên để tách lớp. Bay hơi 1 ml dịch chiết ether đến khô và hòa tan cần thu được trong 2 ml acid acetic băng (TT). Thêm 1 ml dung dịch kali dicromat 5 % (TT), xuất hiện tủa vàng.

B. Cân khoảng 0,1 g chế phẩm, thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), lắc kỹ khoảng 2 min. Chiết 2 lần, mỗi lần với 3 ml ether (TT). Tập hợp dịch chiết thu được, bay hơi đến cạn. Hòa tan cần thu được trong 1 ml ethanol 50 % (TT). Thêm 5 ml dung dịch bão hòa acid picric (TT), đun nóng ở 90 °C trong 5 min. Để nguội, xuất hiện các tinh thể. Kết tinh lại bằng ethanol 25 % có chứa một lượng nhỏ acid picric (TT). Điểm chảy của tinh thể thu được ở khoảng 214 °C (Phụ lục 6.7).

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

**pH**

Từ 5,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Đo pH của hỗn dịch sau khi pha như hướng dẫn ghi trên nhãn.

**Nước**

Từ 5,0 % đến 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g chế phẩm.

**Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)**

Không được quá 0,13 EU trong 1 ml dung dịch được chuẩn bị như sau: Lắc 20 mg chế phẩm trong 20 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M đã được pha loãng 100 lần. Lắc mạnh và li tâm. Sử dụng dịch trong.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu ngay trước khi sử dụng. Chú ý tránh làm nóng trong quá trình chuẩn bị mẫu.

Dung dịch đệm phosphat pH 3,5: Hòa tan 34,0 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước và pha loãng thành 1000 ml với nước. Điều chỉnh đến pH 3,5 bằng acid phosphoric (TT).

Dung môi pha mẫu: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) và 1,02 g dinatri hydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước.

Pha động A: Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước (10 : 30 : 60).

Pha động B: Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước (10 : 60 : 30).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 70 mg benzathin benzylpenicilin vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml methanol (TT) và lắc siêu âm khoảng 2 min để hòa tan. Pha loãng vừa đủ đến vạch với dung môi pha mẫu, lắc đều.

## TCVN I-3:2017

**Dung dịch đối chiếu (1):** Cân chính xác khoảng 70 mg benzathin benzylpenicilin chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm 25 ml methanol (TT) và lắc siêu âm khoảng 2 min để hòa tan. Pha loãng vừa đủ đến vạch với dung môi pha mẫu, lắc đều.

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

**Điều kiện sắc ký:**

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Chương trình pha động:

| Thời gian (min) | Pha động A (% t/t) | Pha động B (% t/t) |
|-----------------|--------------------|--------------------|
| 0 - 10          | 75                 | 25                 |
| 10 - 20         | 75 → 0             | 25 → 100           |
| 20 - 55         | 0                  | 100                |
| 55 - 70         | 75                 | 25                 |

**Các tiến hành:** Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1). Thời gian lưu tương đối so với pic benzylpenicilin: 0,3 đến 0,4 đối với benzathin, 2,4 đối với acid benzylpeniciloic benzathid. Điều chỉnh tỉ lệ methanol trong pha động nếu cần.

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

**Yêu cầu:**

Diện tích của bất cứ pic tạp chất nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử tương ứng với pic acid benzylpeniciloic benzathid không được lớn hơn 2 lần tổng diện tích của 2 pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0%).

Diện tích của bất cứ pic tạp chất nào khác trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn tổng diện tích của 2 pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0%).

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

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với điều kiện sắc ký, dung dịch đệm phosphat pH 3,5, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) như ở mục Tạp chất liên quan.

**Pha động:** Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 - methanol - nước (10 : 35 : 55).

**Cách tiến hành:** Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (1). Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic benzylpenicilin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Từ diện tích pic thu được của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), hàm lượng của benzylpenicilin trong benzathin benzylpenicilin chuẩn, tính hàm lượng benzylpenicilin trong chế phẩm.

Tính hàm lượng benzathin benzylpenicilin bằng cách nhân hàm lượng benzylpenicilin với 1,36.

1 mg benzathin benzylpenicilin tương ứng với 1330 đơn vị penicilin.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm penicilin.

**Hàm lượng thường dùng**

300000 IU; 600000 IU; 1200000 IU.

**THUỐC MỠ BENZOSALI*****Unguentum Benzosalicylici***

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

**Công thức**

Acid benzoic (bột mịn) 60 g

Acid salicylic (bột mịn) 30 g

Tá dược nhũ hóa vừa đủ 1000 g

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc mỡ dùng trên da và niêm mạc" (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

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

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

**Tính chất**

Thuốc mỡ màu trắng đục.

**Định tính**

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

**Bản mỏng:** *Silica gel GF<sub>254</sub>*.

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

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

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

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

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

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

**Định lượng**

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

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

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

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



**TCVN I-3:2017**

**Bảo quản**

**Trong bao bì kín, ở nơi mát.**

**BỘT PHA TIÊM BENZYL PENICILIN*****Benzylpenicillini pro injectione***

Bột pha tiêm benzylpenicilin là bột kết tinh vô khuẩn của benzylpenicilin kali hoặc benzylpenicilin natri đóng trong ống thủy tinh hàn kín hoặc lọ thủy tinh nút kín. 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 benzylpenicilin kali,  $C_{16}H_{17}N_2KO_4S$ , hoặc benzylpenicilin natri,  $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ , phải từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Bột kết tinh trắng, vị hơi đắng, hơi có mùi đặc biệt.

**Định tính**

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải tương ứng với phổ hồng ngoại của benzylpenicilin kali chuẩn hoặc benzylpenicilin natri chuẩn.

B. Chế phẩm có phản ứng đặc trưng của ion kali hoặc natri (Phụ lục 8.1) và phản ứng của benzylpenicilin (Phụ lục 8.2).

**Giới hạn acid - kiềm**

Dung dịch 10 % chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) có pH từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

**Độ trong và màu sắc dung dịch**

Thêm nước vào 5 lọ hoặc ống tiêm (tùy theo cách đóng gói) để tạo dung dịch chứa 60 mg/ml (theo lượng ghi trên nhãn), dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3).

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được lớn hơn 1,0 % (Phụ lục 9.6).

Dùng 1 g chế phẩm, sấy ở 100 °C đến khối lượng không đổi.

**Chất gây sốt**

Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu về thử chất gây sốt (Phụ lục 13.4).

Tiêm 1 ml dung dịch có chứa 1,5 mg chế phẩm pha trong nước để pha thuốc tiêm cho 1 kg thử thí nghiệm.

**Thử vô khuẩn**

Chế phẩm phải vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Dùng 120 mg chế phẩm, làm mất hoạt tính bằng penicilinase rồi thử theo phương pháp màng lọc.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động A:** Hỗn hợp 10 thể tích dung dịch kali dihydrophosphat 6,8 % đã được điều chỉnh đến pH 3,5 với dung dịch acid phosphoric 50 % (TT), 30 thể tích methanol (TT) và 60 thể tích nước.

**Pha động B:** Hỗn hợp 10 thể tích dung dịch kali dihydrophosphat 6,8 % đã được điều chỉnh đến pH 3,5 với dung dịch acid phosphoric 50 % (TT), 50 thể tích methanol (TT) và 40 thể tích nước.

**Pha động:** Hỗn hợp pha động A và pha động B (70 : 30).

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch chứa benzylpenicilin natri chuẩn hoặc benzylpenicilin kali chuẩn, nồng độ 0,10 % trong nước.

**Dung dịch phân giải:** Chứa benzylpenicilin natri chuẩn (hoặc benzylpenicilin kali chuẩn) 0,020 % và acid phenylacetic chuẩn 0,020 % trong nước.

**Dung dịch thử:** Cân nhanh thuốc trong từng đơn vị chế phẩm của 10 đơn vị chế phẩm (lọ), trộn đều. Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng khoảng 80 mg benzylpenicilin pha trong 20,0 ml nước, lọc. Pha loãng 1 thể tích dịch lọc với nước thành 4 thể tích.

## **TCVN I-3:2017**

### **Điều kiện sắc ký:**

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

Detector hấp thụ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

### **Cách tiến hành:**

Tiêm dung dịch phân giải, độ phân giải giữa 2 pic chính thu được phải không nhỏ hơn 6,0. Nếu cần, điều chỉnh tỷ lệ của pha động A và pha động B để đạt yêu cầu trên.

Tiêm riêng biệt dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính toán hàm lượng benzylpenicilin trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic chính thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng muối benzylpenicilin ở pha dung dịch chuẩn.

Hoạt lực lý thuyết của 1 mg benzylpenicilin natri là 1670 đơn vị.

Hoạt lực lý thuyết của 1 mg benzylpenicilin kali là 1600 đơn vị.

### **Bảo quản**

Đề ở nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C.

### **Loại thuốc**

Kháng sinh.

### **Hàm lượng thường dùng**

0,125 g; 0,312 g; 0,625 g hoặc

200 000 đơn vị; 500 000 đơn vị và 1 000 000 đơn vị.

**VIÊN NÉN BERBERIN CLORID*****Tabellae Berberini chloridi***

Là viên nén hay viên bao phim chứa berberin clorid.

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

Hàm lượng berberin clorid,  $C_{20}H_{18}ClNO_4 \cdot 2H_2O$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg berberin clorid, thêm 10 ml nước, đun nóng nhẹ, lắc kỹ, lọc.

Lấy 5 ml dịch lọc, thêm 2 giọt dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), xuất hiện màu đỏ cam. Để nguội, thêm 4 giọt aceton (TT), dung dịch vẫn đục ngay lập tức, để yên, xuất hiện tủa vàng. Gạn lớp dịch trong ở trên, thêm từng giọt aceton (TT) cho tới khi alkaloid kết tủa hoàn toàn, lọc. Dịch lọc cho phản ứng A của ion clorid (Phụ lục B.1).

Lấy 0,5 ml dịch lọc, thêm 2 ml dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT), lắc đều. Thêm một ít cloramin B (TT), xuất hiện màu đỏ anh đào.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic berberin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**Độ hòa tan**

*Thiết bị:* Kiểu giỏ quay.

*Môi trường hòa tan:* 1000 ml nước.

*Tốc độ quay:* 120 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:* Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc bằng nước nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 263 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng berberin clorid ( $C_{20}H_{18}ClNO_4 \cdot 2H_2O$ ) hòa tan từ mỗi viên theo A (1 %, 1 cm), lấy 724 là giá trị A (1 %, 1 cm) của berberin clorid ở bước sóng 263 nm.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 70 % lượng berberin clorid,  $C_{20}H_{18}ClNO_4 \cdot 2H_2O$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hòa tan 3,4 g kali dihydrophosphat (TT) và 1,7 g natri laurylsulfat (TT) trong hỗn hợp nước - acetonitril (1 : 1) và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với khoảng 10 mg berberin clorid, thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm trong 15 min, để nguội, thêm pha động vừa đủ 100,0 ml.

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 0,010 g berberin clorid chuẩn, hòa tan trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch phân giải:* Hòa tan 1 mg berberin clorid chuẩn và 1 mg palmatin clorid chuẩn trong 10 ml pha động.

*Điều kiện sắc ký:*

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 345 nm.

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Tốc độ dòng: Điều chỉnh tốc độ dòng sao cho thời gian lưu của berberin khoảng 10 min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, thứ tự rửa giải lần lượt là pic palmatin và pic berberin, độ phân giải giữa hai pic không nhỏ hơn 1,5.

## **TCVN I-3:2017**

Tiêm riêng biệt 5 lần dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic berberin không lớn hơn 1,5 %.

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

Tính hàm lượng berberin clorid,  $C_{20}H_{18}NO_4Cl \cdot 2H_2O$ , trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{20}H_{18}NO_4Cl \cdot 2H_2O$  trong berberin clorid chuẩn.

### **Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Kháng khuẩn.

### **Hàm lượng thường dùng**

10 mg; 50 mg; 100 mg.

**VIÊN NÉN BETAMETHASON*****Tabellae Betamethasoni***

Là viên nén chứa betamethason.

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

Hàm lượng betamethason,  $C_{22}H_{29}FO_6$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn tương đương khoảng 25 mg betamethason với 150 ml dicloromethan (TT) trong 30 min, lọc, rửa dịch lọc bằng 20 ml nước, cho dịch lọc qua phễu chứa natri sulfat khan (TT). Bốc hơi dịch lọc đến khô và sấy khô cần thu được ở 105 °C trong 2 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại của cần (Phụ lục 4.2) phải tương ứng với phổ hấp thụ hồng ngoại của betamethason chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử (1) phải có một pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic betamethason trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3), tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động, điều kiện sắc ký và cách tiến hành thực hiện như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch chuẩn: Là dung dịch có chứa betamethason chuẩn 0,0025 % và hydrocortison 0,002 % (chất chuẩn nội) pha trong methanol 50 % (TT).

Dung dịch thử: Nghiền một viên chế phẩm, thêm 20,0 ml dung dịch hydrocortison 0,002 % pha trong methanol 50 % (TT), lắc kỹ trong 10 min, lọc.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: Nước - methanol (53 : 47).

Dung dịch chuẩn: Là dung dịch có chứa betamethason chuẩn 0,0125 % và hydrocortison 0,010 % (chất chuẩn nội) pha trong methanol 50 % (TT).

Dung dịch chuẩn nội: Hydrocortison 0,010 % pha trong methanol 50 % (TT).

Dung dịch thử (1): Cân 20 viên xác định khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 2,5 mg betamethason, lắc kỹ trong 10 phút với methanol

50 % (TT) rồi thêm methanol 50 % (TT) vừa đủ 20 ml, lọc.

Dung dịch thử (2): Làm như dung dịch thử (1) nhưng thay dung môi methanol 50 % (TT) bằng dung dịch chuẩn nội.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (20 cm × 5 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 - 10 μm) (Spherisorb ODS 1 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại, đặt ở bước sóng 238 nm.

Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

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

Tính hàm lượng betamethason,  $C_{22}H_{29}FO_6$ , trong viên dựa vào tỷ số các đáp ứng (diện tích hoặc chiều cao) của các pic betamethason và hydrocortison thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử (2) và hàm lượng  $C_{22}H_{29}FO_6$  trong betamethason chuẩn.

**Bảo quản**

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

**TCVN I-3:2017**

**Loại thuốc**  
**Corticosteroid.**

**Hàm lượng thường dùng**  
**0,5 mg và 0,6 mg.**

**VIÊN NÉN BIOTIN*****Tabellae Biotini***

Là viên nén chứa biotin.

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

Hàm lượng biotin,  $C_{10}H_{16}N_2O_3S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic biotin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

B. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 10 mg biotin, thêm 20 ml nước, đun nóng để hòa tan, lọc và để nguội, thêm 0,1 ml dung dịch nước brom (TT). Dung dịch phải làm mất màu nước brom.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Chuyển 85 ml acetonitril (TT), 1 g natri perchlorat (TT) và 1 ml acid phosphoric (TT) vào bình định mức 1000 ml, hòa loãng với nước vừa đủ tới vạch, trộn đều, lọc và đuổi khí. Điều chỉnh pha động nếu cần.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác khoảng 67 mg biotin chuẩn vào bình định mức 200 ml, thêm dimethyl sulfoxid (TT) để hòa tan và pha loãng bằng dimethyl sulfoxid (TT) vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lấy 3,0 ml dung dịch trên cho vào bình định mức 200 ml, hòa loãng với nước vừa đủ đến vạch và trộn đều.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1 mg biotin vào bình định mức 200 ml. Thêm 3 ml dimethyl sulfoxid (TT), lắc xoáy để làm ẩm bột thuốc. Đặt bình thử trong nồi cách thủy ở nhiệt độ từ 60 °C đến 70 °C trong 5 min. Tiếp tục lắc siêu âm 5 min, thêm nước đến vạch, trộn đều và lọc.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm x 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (3 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 200 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 µl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiêm và ghi sắc ký đồ của dung dịch chuẩn. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trong 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 3 %.

Tiêm riêng biệt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng biotin,  $C_{10}H_{16}N_2O_3S$ , trong viên dựa theo diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{10}H_{16}N_2O_3S$  của biotin chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Vitamin nhóm B.

**Hàm lượng thường dùng**

0,3 mg; 0,6 mg và 5 mg.





**VIÊN NÉN BAO TAN TRONG RUỘT BISACODYL*****Tabellae Bisacodyli***

Là viên nén bao tan trong ruột có chứa bisacodyl.

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

Hàm lượng bisacodyl,  $C_{22}H_{19}NO_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lắc kỹ một lượng bột viên chứa khoảng 50 mg bisacodyl với *cloroform* (TT), lọc, bay hơi dịch lọc tới khô. Hòa tan cẩn thận được trong 10 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5% (TT)* (dung dịch A). Lấy 2 ml dung dịch A, thêm 0,05 ml *dung dịch kali tetraiodomercurat (TT)*, xuất hiện tủa trắng.

B. Thêm *acid sulfuric (TT)* vào 2 ml dung dịch A, xuất hiện màu tím đỏ.

C. Đun sôi 2 ml dung dịch A với một ít *acid nitric (TT)*, xuất hiện màu vàng. Để nguội, thêm *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)*, màu trở thành nâu vàng.

D. Trong phần Tạt chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) về vị trí, màu sắc và kích thước.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Giai đoạn trong môi trường acid*

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

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

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 2 h.

*Cách tiến hành:*

Xác định lượng bisacodyl hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng với pha động và điều kiện sắc ký như trong phần Định lượng.

*Dung dịch thử:* Sau 2 h, hút 10 ml dịch hòa tan, lọc.

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác 25 mg bisacodyl chuẩn, hòa tan trong vừa đủ 100,0 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*. Tiếp tục pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*.

*Yêu cầu:* Không được quá 5 % lượng bisacodyl so với lượng ghi trên nhãn hòa tan trong 2 h.

*Giai đoạn trong môi trường đệm*

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hoà tan:* Thay thế môi trường hòa tan trong cốc thử ở giai đoạn 1 bằng 900 ml *dung dịch đệm phosphat pH 7,4* đã được làm nóng đến nhiệt độ  $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ .

*Dung dịch đệm phosphat pH 7,4:* Hòa tan 1,56 g *natri hydroxyd (TT)* và 7,80 g *natri dihydrophosphat (TT)* trong nước và thêm nước vừa đủ 1000 ml. Thêm 5,00 g *natri dodecylsulfat (TT)* và đun nóng để hòa tan, điều chỉnh pH đến 7,4 nếu cần.

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:*

Xác định lượng bisacodyl hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng với pha động và điều kiện sắc ký như mục Định lượng.

*Dung dịch thử:* Sau 45 min, hút dịch hòa tan, lọc.

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 28 mg bisacodyl chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 3 ml *acetonitril (TT)*, lắc cho tan hoàn toàn, thêm *dung dịch đệm phosphat pH 7,4* đến vạch, lắc đều. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *dung dịch đệm phosphat pH 7,4*.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 75 % lượng bisacodyl so với lượng 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<sub>254</sub>*.

Dung môi khai triển: *Butan-2-on - xylen* (1 : 1).

Dung dịch thử (1): Cân một lượng bột viên tương ứng với 50 mg bisacodyl, thêm 5 ml aceton (TT), lắc trong 10 min, ly tâm và sử dụng dịch trong ở trên.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử (1) thành 5 thể tích với aceton (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 3 thể tích dung dịch thử (1) thành 100 thể tích với aceton (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch bisacodyl chuẩn 0,2 % trong aceton (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được của dung dịch (1) không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch (2).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril - amoni format 0,025 M* được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng *acid formic khan* (45 : 55).

Hỗn hợp dung môi: *Acid acetic khan - acetonitril - nước* (4 : 30 : 66).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch bisacodyl chuẩn 0,005 % trong hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg bisacodyl vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml hỗn hợp dung môi và lắc kỹ, bổ sung hỗn hợp dung môi vừa đủ đến vạch. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 25,0 ml dịch lọc thu được thành 100,0 ml với hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 285 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic đáp ứng trong 6 lần tiêm lặp lại mẫu chuẩn không lớn hơn 2 %.

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

Tính hàm lượng bisacodyl,  $C_{22}H_{19}NO_4$ , trong viên dựa vào diện tích của pic bisacodyl trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{22}H_{19}NO_4$  trong bisacodyl chuẩn.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Nhuận tràng.

**Hàm lượng thường dùng**

5 mg.

**BÔNG HÚT NƯỚC*****Lanugo gossypii absorbens***

Bông hút nước chế từ lông của hạt cây Bông (các loài trong chi *Gossypium* L.), họ Bông (Malvaceae), đã loại mỡ, tẩy trắng và làm tơi.

**Tính chất**

Là những sợi mảnh, mềm và trắng, không mùi, không vị và không có lẫn các mảnh lá hoặc vỏ hạt.

**Định tính**

A. Xác định bằng cách soi kính hiển vi, mỗi sợi giống như một tế bào đơn, dài tới 4 cm và rộng tới 40  $\mu$ m, dạng hình ống bẹt, thành dày và thường bị xoắn.

B. Khi ngâm trong *dung dịch iốt - iod (TT)*, sợi chuyển màu tím.

C. Lấy 1 g chế phẩm thêm 10 ml *dung dịch iốt - acid formic (TT)*. Làm nóng ở 40 °C và để yên trong 2 h 30 min, thỉnh thoảng lắc. Chế phẩm phải không được hòa tan.

**Giới hạn acid - kiềm**

Thêm 150 ml nước mới đun sôi và để nguội vào 15,0 g bông, ngâm trong 2 h. Gạn lấy lớp nước, dùng đĩa thủy tinh ép lấy nước còn lại và tập trung nước thu được, trộn đều. Để riêng 10 ml nước thu được để thử chất hoạt động bề mặt, lọc phần nước còn lại. Cho 0,1 ml *dung dịch phenolphthalein (TT)* vào 25 ml dịch lọc và 0,05 ml *dung dịch methyl da cam (TT)* vào 25 ml dịch lọc khác. Cả hai dung dịch không được có màu hồng.

**Chất hoạt động bề mặt**

Cho 10 ml nước để riêng ở phép thử giới hạn acid - kiềm vào một ống đong chia độ, nút mài có dung tích 25 ml, đường kính ngoài 18 mm đến 22 mm, đã được tráng trước bằng *acid sulfuric (TT)* và bằng nước. Lắc mạnh 30 lần trong 10 s, để yên 1 min và lắc lại 30 lần nữa. Sau 5 min, chiều cao của cột bọt phía trên bề mặt lớp nước không được quá 2 mm.

**Tốc độ chìm**

Chuẩn bị một rổ thử nghiệm làm từ sợi đồng có đường kính 0,44 mm, khoảng cách giữa các sợi đồng là 20 mm. Rổ hình trụ có đường kính 50,0 mm và sâu 80,0 mm, có khối lượng khoảng 3,0 g. Đặt 5 g bông vào rổ và giữ rổ cách mặt nước 12 mm. Nước được duy trì ở 24 °C đến 26 °C và có chiều sâu 200 mm. Thả rổ nhẹ nhàng xuống nước. Thời gian để rổ chìm xuống hoàn toàn không được quá 8 s.

**Khả năng hút nước**

Để rổ đã chìm trong phép thử Tốc độ chìm khoảng 3 min. Nhấc nhẹ nhàng rổ lên khỏi mặt nước, đặt rổ ở vị trí thẳng đứng trên rây có số rây thích hợp (1400 đến 2000) và để cho nước chảy 1 min. Sau đó đặt rổ vào cốc và cân. Khối lượng nước đã hút không ít hơn 100,0 g.

**Các sợi khác**

Nhúng 1,0 g bông vào *dung dịch iốt 0,5 M* trong 1/2 min và rửa kỹ bằng nước. Không được tìm thấy sợi nào bị nhuộm màu.

**Phát quang**

Quan sát lớp bông dày khoảng 5 mm dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm, chỉ được phát quang màu tím nâu nhạt và có một vài tiểu phân màu vàng. Chỉ được phép có một vài sợi đơn lẻ phát quang màu xanh lam đậm.

**Chất màu chiết được**

Thấm ướt 10,0 g bông bằng *ethanol 96 % (TT)*, để ngâm trong 4 h. Chuyển vào bình chiết ngâm nhỏ giọt, mở khóa vòi rút dịch chiết, thêm *ethanol 96 % (TT)* đến khi vài giọt dịch chiết chảy ra, đóng khóa và thêm *ethanol 96 % (TT)* đến khi ngập mặt bông. Để ngâm 24 h. Sau đó rút từ từ dịch chiết đến khi được khoảng 38 ml, ép lớp bông. Trộn dịch ép thu được với dịch chiết và thêm *ethanol 96 % (TT)* vừa đủ 50 ml. Dung dịch thu được có màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2) không được đậm hơn màu mẫu V<sub>5</sub>.

## TCVN I-3:2017

VL<sub>6</sub> hay màu của dung dịch được chuẩn bị như sau: Lấy 3,0 ml dung dịch gốc màu xanh, thêm 7,0 ml dung dịch acid hydrochloric 1 % (TT). Pha loãng 0,5 ml dung dịch này thành 10,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 1 % (TT).

### Chất tan trong ether

Không được quá 0,5 %.

Chiết 5,0 g bông với ether bằng thiết bị Soxhlet trong 4 h với tốc độ ít nhất 4 lần chiết trong 1 h. Bốc hơi dịch chiết ether đến cạn và sấy cân đến khối lượng không đổi ở 105 °C.

### Chất tan trong nước

Không được quá 0,5 %.

Đun sôi 5,0 g bông với 500 ml nước trong 30 min, khuấy thường xuyên và bù lượng nước mất đi do bay hơi. Gạn lấy lớp nước vào cốc, dùng đĩa thủy tinh ép lấy nước còn lại, tập trung vào cốc và lọc nóng. Bốc hơi 400 ml dịch lọc đến cạn và sấy cân đến khối lượng không đổi ở 105 °C.

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 8,0 % (Phụ lục 9.6).

(5,000 g, 105 °C).

### Tro sulfat

Không được quá 0,40 % (Phụ lục 9.9).

Cân 5,00 g chế phẩm vào một chén nung đã được nung nóng, để nguội và cân. Đun nóng cẩn thận trực tiếp trên ngọn lửa, sau đó nung từ từ âm ỉ ở 600 °C. Để nguội, thêm vài giọt dung dịch acid sulfuric loãng (TT), sau đó lại đun nóng và nung đến khi không còn các tiểu phân màu đen. Để nguội, thêm vài giọt dung dịch amoni carbonat 20 % (TT). Bốc hơi sau đó nung cẩn thận, để nguội và cân. Tiếp tục nung, để nguội, cân đến khối lượng không đổi, mỗi lần nung trong thời gian 5 min.

### Bảo quản

Để nơi khô ráo, tránh bụi.

**BÔNG HÚT NƯỚC TIỆT KHUẨN**

***Lanugo gossypii absorbens sterilis***

Bông hút nước tiết khuẩn phải đạt tất cả các yêu cầu trong chuyên luận "Bông hút nước". Đôi khi có màu hơi vàng do được tiết khuẩn bằng nhiệt.

**Thử vô khuẩn**

Bông hút nước tiết khuẩn phải đáp ứng yêu cầu của phép Thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

**Bảo quản**

Bảo quản trong đồ bao gói kín tránh nhiễm khuẩn, để nơi khô.



**VIÊN NÉN BROMHEXIN HYDROCLORID*****Tabellae Bromhexini hydrochloridi***

Là viên nén chứa bromhexin hydroclorid.

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

Hàm lượng bromhexin hydroclorid,  $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$ , từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong phần Độ đồng đều hàm lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm có các hấp thụ cực đại ở khoảng 249 nm và 310 nm.

B. 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.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động và điều kiện sắc ký:* Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.

*Dung dịch thử:* Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg bromhexin hydroclorid vào bình định mức 20 ml, thêm 15 ml *methanol* (TT), lắc siêu âm để hòa tan bromhexin hydroclorid hòa tan. Pha loãng bằng *methanol* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

*Dung dịch đối chiếu:* Hút chính xác 1,0 ml dung dịch thử vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *methanol* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều.

*Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy của máy sao cho chiều cao của pic chính tương ứng với 20 % của thang đo.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử trong khoảng thời gian gấp ba lần thời gian lưu của pic bromhexin hydroclorid. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

**Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)**

Nghiền 1 viên trong cối với *ethanol* 96 % (TT), dùng cùng dung môi chuyển vào bình định mức 50 ml, làm ẩm trên cách thủy 15 min, thỉnh thoảng lắc, để nguội, pha loãng với *ethanol* 96 % (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu, pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml với *ethanol* 96 % (TT). Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 249 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *ethanol* 96 % (TT).

Tính hàm lượng bromhexin hydroclorid,  $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$ , trong viên theo A (1 %, 1 cm), lấy 270 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 249 nm.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml nước.

*Tốc độ quay:* 75 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:*

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động và điều kiện sắc ký:* Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng với thể tích tiêm là 50  $\mu$ l.

*Dung dịch thử:* Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 16 mg bromhexin hydroclorid chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 4 ml *ethanol* (TT), lắc để hòa tan, pha loãng với nước vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng dung dịch với nước để thu được dung dịch có nồng độ tương đương nồng độ của dung dịch thử.



## TCVN 1-3:2017

Tính hàm lượng bromhexin hydroclorid,  $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$ , đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$  của bromhexin hydroclorid chuẩn.

**Yêu cầu:** Không được ít hơn 70 % lượng bromhexin hydroclorid,  $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Dung dịch đệm phosphat:** Hòa tan 1,0 g kali dihydrophosphat(TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,5 M (TT), pha loãng với nước vừa đủ 1000 ml.

**Pha động:** Dung dịch đệm phosphat - acetonitril (20 : 80). Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 12,5 mg bromhexin hydroclorid vào bình định mức 25 ml, thêm 20 ml methanol (TT), lắc siêu âm để bromhexin hydroclorid hòa tan hết. Pha loãng bằng methanol (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng bromhexin hydroclorid chuẩn trong methanol (TT) để thu được dung dịch có nồng độ bromhexin hydroclorid khoảng 0,5 mg/ml.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic bromhexin hydroclorid và pic tạp liền kề (nếu có) không nhỏ hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic bromhexin hydroclorid giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng bromhexin hydroclorid,  $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$ , trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$  của bromhexin hydroclorid chuẩn.

### Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Long đờm, tiêu chất nhày.

### Hàm lượng thường dùng

8 mg.

**THUỐC TIÊM CAFEIN VÀ NATRI BENZOAT*****Injectio Coffeini et Natrii benzoas***

Là dung dịch vô khuẩn có chứa cafein và natri benzoat trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

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

Hàm lượng natri benzoat,  $C_7H_5NaO_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được trong phần định lượng phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cafein chuẩn đối chiếu.

B. Dùng một dây bạch kim hay đĩa thủy tinh nhúng vào dung dịch chế phẩm, đưa vào ngọn lửa không màu, ngọn lửa sẽ nhuộm thành màu vàng.

C. Lấy 0,5 ml dung dịch chế phẩm, thêm vài giọt *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*, sẽ xuất hiện tủa màu hồng.

D. Lấy 5 ml dung dịch chế phẩm, thêm 0,3 ml *acid hydrocloric (TT)*, sẽ xuất hiện tủa trắng.

**pH**

Từ 6,5 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

**Nội độc tố vi khuẩn**

Không quá 0,7 đơn vị Endotoxin USP trong 1 mg, tính theo tổng số mg cafein và natri benzoat ghi trên nhãn (Phụ lục 13.2).

**Định lượng**

**Cafein:** Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương với khoảng 0,21 g cafein vào một bình gạn nhỏ, thêm 5 ml nước, 1 giọt *dung dịch phenolphthalein (TT)* làm chỉ thị và nhỏ từng giọt *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (TT)* tới màu hồng bền vững. Chiết hỗn hợp bằng *cloroform (TT)* ít nhất 3 lần, mỗi lần 20 ml, lọc mỗi dịch chiết cloroform qua phễu lọc đã thấm ướt trước bằng *cloroform (TT)*, cho vào một chén đã cân bì (giữ lại lớp nước để định lượng natri benzoat). Rửa bình gạn, phễu lọc trên với 10 ml *cloroform (TT)* nóng, tập trung vào chén rồi làm bay hơi cloroform trên cách thủy. Thêm 2 ml *ethanol (TT)* vào chén trước khi cloroform bay hơi hết. Tiếp tục làm bay hết dung môi, sấy cân  $C_8H_{10}N_4O_2$  ở 80 °C trong 4 h, để nguội và cân.

**Natri benzoat:** Cho 75 ml *ether (TT)* và 5 giọt *dung dịch methyl da cam (TT)* làm chỉ thị vào lớp nước thu được ở phần định lượng cafein, chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CD)*, vừa nhỏ vừa lắc mạnh đến khi xuất hiện màu hồng bền vững trong lớp nước.

1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CD)* tương đương với 14,41 mg  $C_7H_5NaO_2$ .

**Bảo quản**

Tránh ánh sáng trực tiếp.

**Loại thuốc**

Kích thích thần kinh trung ương, lợi tiểu.

**Hàm lượng thường dùng**

250 mg cafein và 350 mg natri benzoat trong 1 ml chế phẩm.



**VIÊN NÉN CALCI VÀ VITAMIN D<sub>3</sub>**  
***Tabellae Calci carbonatis et Vitamini D<sub>3</sub>***

Là viên nén, hay viên bao, chứa calci carbonat và colecalciferol.

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

Hàm lượng calci, Ca, từ 85,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng colecalciferol, C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với 40 mg calci, thêm 10 ml *dung dịch acid acetic 2 M (TT)*, có sủi bọt khí. Thêm 10 ml *nước*, lắc kỹ, lọc. Dịch lọc cho các phản ứng đặc trưng của ion calci (Phụ lục 8.1).

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

**Định lượng**

**Định lượng calci:** Cân 20 viên (đã loại bỏ lớp vỏ bao, nếu là viên bao), nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg calci, thêm 50 ml *nước* và 5 ml *acid hydrochloric (TT)*. Đun nhẹ tới sôi và tiếp tục đun sôi trong 2 min. Để nguội, thêm 50,0 ml *dung dịch natri edetat 0,05 M (CE)*. Trung hòa với *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, thêm 10 ml *dung dịch đệm amoniac pH 10,0 (TT)* và 50 ml *nước*. Chuẩn độ natri edetat thừa bằng *dung dịch kẽm clorid 0,05 M (CE)*, dùng *dung dịch đen eriocrom T (TT)* làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch natri edetat 0,05 M (CE)* tương ứng với 2,004 mg Ca.

**Định lượng colecalciferol**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

**Pha động:** *Methanol - nước (97 : 3)*.

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch colecalciferol chuẩn trong *methanol (TT)*, có nồng độ chính xác khoảng 20 đơn vị quốc tế/ml.

**Dung dịch thử:** Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 2000 đơn vị quốc tế colecalciferol vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml *methanol 90 %*, lắc trong 5 min, rồi để siêu âm 5 min. Thêm *methanol 90 %* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Ly tâm và lọc. Sử dụng dịch lọc.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 264 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min

Thể tích tiêm: 50 μl.

**Cách tiến hành:** Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng colecalciferol, C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O, trong viên dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic colecalciferol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O của dung dịch chuẩn.

**Ghi chú:** Phương pháp này không áp dụng cho viên sản xuất từ nguyên liệu vi nang.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Bổ sung calci và vitamin D.

**Hàm lượng thường dùng**

Calci 500 mg và vitamin D 200 IU.



**THUỐC TIÊM CALCI CLORID 10 %*****Injectio Calcii chloridi 10 %***

Là dung dịch vô khuẩn của calci clorid trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng calci clorid,  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  từ 95,0 % đến 105,0 % so với hàm lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu. Nếu có màu, không được đậm hơn dung dịch màu mẫu VN<sub>6</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**Định tính**

A. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm vài giọt dung dịch amoni oxalat 4 % (TT), tạo thành tủa trắng, tủa này ít tan trong dung dịch acid acetic 6 M (TT), tan trong acid hydrochloric (TT).

B. Dung dịch chế phẩm cho các phản ứng của clorid (Phụ lục 8.1).

**pH**

5,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

**Nội độc tố vi khuẩn**

Không được quá 0,2 EU/mg calci clorid (Phụ lục 13.2).

**Định lượng**

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương với 0,3 g calci clorid, cho vào bình nón 500 ml, pha loãng với nước thành 300 ml. Thêm 6 ml dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT), 15 mg hỗn hợp calcon (TT) làm chỉ thị. Chuẩn độ bằng dung dịch Trilon B 0,1 M (CE) đến khi màu của dung dịch chuyển từ tím sang xanh hoàn toàn.

1 ml dung dịch Trilon B 0,1 M (CE) tương đương với 14,7 mg  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

**Bảo quản**

Nơi khô mát.

**Loại thuốc**

Điều trị giảm calci huyết.

**Hàm lượng thường dùng**

Dung dịch tiêm 10 %.



**THUỐC TIÊM CALCI GLUCONAT**  
*Injectio Calcii gluconatis*

Là dung dịch vô khuẩn của calci gluconat để pha thuốc tiêm trong nước để pha thuốc tiêm. Không quá 5,0 % lượng calci gluconat có thể được thay thế bằng các muối calci thích hợp làm chất ổn định. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng calci, Ca, từ 8,5 % đến 9,4 % so với lượng calci gluconat,  $C_{12}H_{22}O_{14}Ca \cdot H_2O$ , ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Ethyl acetat - amoniac đậm đặc - nước - ethanol 96 % (10 : 10 : 30 : 50).*

*Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm với nước để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 20 mg calci gluconat/ml.*

*Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg calci gluconat chuẩn trong 1 ml nước, đun nóng nếu cần trong cách thủy ở 60 °C.*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được một khoảng 10 cm. Lấy bản mỏng ra, sấy ở 100 °C trong 20 min. Để nguội. Phun lên bản mỏng dung dịch kali dicromat 5 % trong dung dịch acid sulfuric 40 % (kl/kl). Sau 5 min, quan sát sắc ký đồ. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí, màu sắc và kích thước tương tự vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.*

B. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm 0,05 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT), xuất hiện màu vàng đậm.

C. Chế phẩm cho các phản ứng đặc trưng của ion calci (Phụ lục 8.1).

**pH**

Từ 6,0 đến 8,2 (Phụ lục 6.2).

**Nội độc tố vi khuẩn**

Phải đạt yêu cầu thử nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2).

Nếu cần, pha loãng chế phẩm với nước BET để thu được dung dịch có nồng độ 100 mg calci gluconat/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 16,7 IU/ml.

**Định lượng**

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 0,5 g calci gluconat, tiến hành định lượng calci bằng phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5).

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Bổ sung calci.

**Hàm lượng thường dùng**

10 %.





**VIÊN NÉN CAPTOPRIL**  
*Tabellae Captoprili*

Là viên nén hay viên nén bao chứa captopril.

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

Hàm lượng captopril,  $C_9H_{15}NO_3S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với 50 mg captopril, thêm 5 ml *ethanol* 96 % (TT), lắc kỹ 5 min, lọc. Lấy 2 ml dịch lọc, thêm một vài tinh thể *natric nitrat* (TT) và 10 ml *dung dịch acid sulfuric* 10 % (TT), lắc mạnh, xuất hiện màu đỏ.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic captopril trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Chú ý:* Đuổi khí môi trường hòa tan để giảm đến mức tối thiểu tiếp xúc của captopril với không khí và phân tích mẫu ngay.

*Thiết bị:* Kiểu giỏ quay.

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

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 20 min.

*Cách tiến hành:* Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 205 nm, dùng *dung dịch acid hydrochloric* 0,01 M (TT) làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch captopril chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan. Tính hàm lượng captopril,  $C_9H_{15}NO_3S$ , dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_9H_{15}NO_3S$  trong captopril chuẩn.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 80 % lượng captopril  $C_9H_{15}NO_3S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 20 min.

**Captopril disulfid**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động và điều kiện sắc ký* được thực hiện như mô tả trong mục Định lượng.

*Dung dịch thử:* Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 25 mg captopril vào ống ly tâm, thêm 25,0 ml *methanol* (TT) và ly tâm 15 min. Sử dụng dịch trong ở trên.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Dung dịch captopril disulfid chuẩn 0,0030 % trong *methanol* (TT).

*Dung dịch đối chiếu (2):* Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 100 thể tích với dung dịch đối chiếu (1).

Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa pic captopril và pic captopril disulfid trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) ít nhất là 2,0.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với captopril disulfid không được lớn hơn diện tích của pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (3 %).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hỗn hợp *methanol* - nước - acid phosphoric (550 : 450 : 0,5).

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch có nồng độ captopril chuẩn 0,01 % và captopril disulfid chuẩn 0,0005 % trong pha động.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên (đã loại bỏ lớp vỏ bao, nếu là viên bao), xác định khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 25 mg captopril vào ống ly tâm, thêm 25,0 ml pha động, để siêu âm 15 min và ly tâm. Pha loãng 5 ml dịch trong ở trên thành 50,0 ml với pha động.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột thép không gỉ (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

## **TCVN I-3:2017**

**Cách tiến hành:** Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa pic captopril và pic captopril disulfid trên sắc ký đồ thu được ít nhất là 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của điện tích pic đáp ứng trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2 %.

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

Tính hàm lượng captopril,  $C_{21}H_{19}NO_3S$ , trong viên dựa vào điện tích (hay chiều cao) của pic captopril trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{21}H_{19}NO_3S$  của captopril chuẩn.

### **Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Chống tăng huyết áp.

### **Hàm lượng thường dùng**

12,5 mg; 25 mg.

**VIÊN NÉN CARBAMAZEPIN*****Tabellae Carbamazepini***

Là viên nén chứa carbamazepin.

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

**Hàm lượng carbamazepin,  $C_{15}H_{12}N_2O$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.**

**Định tính**

A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng 220 đến 350 nm có các hấp thụ cực đại ở khoảng 238 nm và 285 nm.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) về vị trí, màu sắc và kích thước.

**Tạp chất liên quan**

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Toluene - methanol (95 : 5).*

*Dung dịch thử (1):* Cân một lượng bột viên tương ứng với 0,2 g carbamazepin, chiết ba lần, mỗi lần với 10 ml *cloroform* (TT). Tập trung các dịch chiết *cloroform* và lọc. Cho dịch lọc bay hơi đến khô, hòa cần thu được trong 10,0 ml *cloroform* (TT).

*Dung dịch thử (2):* Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử (1) thành 10 thể tích với *cloroform* (TT).

*Dung dịch đối chiếu (1):* Dung dịch iminodibenzyl chuẩn 0,006 % trong *methanol* (TT).

*Dung dịch đối chiếu (2):* Dung dịch carbamazepin chuẩn 0,2 % trong *cloroform* (TT).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí trong 15 min, phun *dung dịch kali dicromat 0,5 %* trong *dung dịch acid sulfuric 20 % (ttt)*. Để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng ban ngày, hoặc dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

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

*Tốc độ quay:* 150 r/min.

*Thời gian:* 60 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 6  $\mu$ g đến 15  $\mu$ g carbamazepin/ml. Đo độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng 285 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính hàm lượng carbamazepin,  $C_{15}H_{12}N_2O$ , đã hòa tan trong mỗi viên theo A (1 %, 1 cm), lấy 518 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 285 nm.

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

**Định lượng**

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg carbamazepin vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml *ethanol 96 %* (TT), làm nóng trên cách thủy 15 min, lắc liên tục, để nguội, pha loãng đến định mức với *ethanol 96 %* (TT), lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 250,0 ml với *ethanol 96 %* (TT), lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng khoảng 285 nm trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là *ethanol 96 %* (TT). Tính hàm lượng carbamazepin,  $C_{15}H_{12}N_2O$ , trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 490 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 285 nm.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Chống động kinh.

**TCVN 1-3:2017**

**Hàm lượng thường dùng  
200 mg.**

## NANG CEFACLOR

### *Capsulae Cefaclori*

Là nang cứng chứa cefaclor.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cefaclor khan,  $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Định tính

A. Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 0,3 g cefaclor khan với 100 ml nước, lọc và pha loãng 1 ml dịch lọc thành 100 ml với nước. Phổ hấp thụ của dung dịch thu được ở dải sóng 190 nm đến 310 nm chỉ có một cực đại hấp thụ ở 264 nm (Phụ lục 4.1).

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

#### Nước

Không được quá 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g bột thuốc trong nang.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cách khuấy.

*Môi trường:* 900ml nước.

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc với nước (nếu cần) để thu được dung dịch có nồng độ cefaclor khan 0,025 %. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 264 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng cefaclor,  $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ , hòa tan trong mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch cefaclor chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 80 % (Q) lượng cefaclor khan,  $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

#### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hòa tan 1,0 g natri pentansulfonat (TT) trong hỗn hợp gồm 780 ml nước và 10 ml triethylamin (TT), điều chỉnh pH về  $2,5 \pm 0,1$  bằng acid phosphoric (TT), thêm 220 ml methanol (TT) và trộn đều.

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan một lượng cefaclor chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,3 mg trong 1 ml. Siêu âm để hòa tan, nếu cần, tránh không làm nóng dung dịch.

*Dung dịch thử:* Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 15 mg cefaclor khan vào bình định mức 50 ml, thêm 35 ml pha động và lắc siêu âm 15 min, tránh không làm nóng dung dịch. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch và lắc đều, lọc.

*Dung dịch phân giải:* Hòa tan một lượng cefaclor chuẩn và delta-3-cefaclor chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,3 mg/ml mỗi chất.

*Điều kiện sắc ký:*

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

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiêm dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của cefaclor và delta-3-cefaclor lần lượt là 0,8 và 1,0; độ phân giải giữa hai pic cefaclor và delta-3-cefaclor không nhỏ hơn 2,5; hệ số đối xứng của pic cefaclor không lớn hơn 1,5.

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefaclor trong 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

### **TCVN I-3:2017**

Tính hàm lượng cefaclor,  $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ , có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào điện tích pic của cefaclor thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$  trong cefaclor chuẩn.

#### **Bảo quản**

Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.

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

#### **Loại thuốc**

Thuốc kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

250 mg; 500 mg.

**BỘT PHA HỖN DỊCH CEFADROXIL***Pulveres Cefadroxilli ad suspensionum peroralium*

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa cefadroxil. Có thể có thêm các tá dược thích hợp tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định hỗn dịch....

Hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Hỗn dịch thuốc" (Phụ lục 1.5).

Bột pha hỗn dịch phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefadroxil khan,  $C_{15}H_{17}N_3O_5S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Bột khô to, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

**Định tính**

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

*Bản mỏng:* Silica gel dày 0,25 mm, không có chất kết dính, được chuẩn bị như sau: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn hợp dung môi *n*-hexan và tetradecan (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bản mỏng, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.

*Dung môi khai triển:* Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin trong aceton có nồng độ 1 g trong 15 ml (60 : 40 : 1,5).

*Dung dịch thử:* Lấy một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 20 mg cefadroxil, hòa tan trong 10 ml nước, lọc.

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch cefadroxil chuẩn 0,2 % trong nước.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để bản mỏng khô ngoài không khí. Phun lên bản mỏng dung dịch ninhydrin 0,2 % trong ethanol (TT) (dung dịch này được bảo quản tránh ánh sáng), sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải giống nhau về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

**Độ mịn**

Thuốc bột phải đạt độ mịn của Bột mịn (Phụ lục 3.5).

**Nước**

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,0 g bột thuốc.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Đệm phosphat pH 5,0:* Hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước vừa đủ 2000 ml và điều chỉnh tới pH 5,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 10 M (TT).

*Pha động:* Acetonitril - đệm phosphat pH 5,0 (4 : 96).

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan một lượng cefadroxil chuẩn trong đệm phosphat pH 5,0 để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml.

*Dung dịch thử:* Cân chính xác một lượng bột thuốc (thu được từ phép thử Đồng đều khối lượng) tương ứng với khoảng 100 mg cefadroxil vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml đệm phosphat pH 5,0 và lắc siêu âm 5 min. Pha loãng bằng đệm phosphat pH 5,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

*Lưu ý:* Các dung dịch chuẩn và thử được sử dụng trong ngày.

*Điều kiện sắc ký:*



## TCVN I-3:2017

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tinh 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: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn: Hệ số dung lượng K từ 2,0 đến 3,5; số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1800, hệ số đối xứng không quá 2,2; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil trong 6 lần tiêm lặp lại mẫu chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefadroxil,  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ , có trong chế phẩm từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của cefadroxil chuẩn.

### **Bảo quản**

Trong gói giấy nhôm hoặc polyetylen kín.

Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Thuốc kháng sinh.

**NANG CEFADROXIL**  
**Capsulae 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,  $C_{16}H_{17}N_3O_6S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

**Bản mỏng:** Silica gel dày 0,25 mm, không có chất kết dính, được chuẩn bị như sau: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn hợp dung môi *n*-hexan và tetradecan (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bản mỏng, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.

**Dung môi khai triển:** Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin trong aceton có nồng độ 1 g trong 15 ml (80 : 40 : 1,5).

**Dung dịch thử:** Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 20 mg cefadroxil, hòa tan trong 10 ml nước, lọc.

**Dung dịch đối chiếu:** Dung dịch cefadroxil chuẩn 0,2 % trong nước.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để bản mỏng khô ngoài không khí. Phun lên bản mỏng dung dịch ninhydrin 0,2 % trong ethanol (TT) (dung dịch này được bảo quản tránh ánh sáng), sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải giống nhau về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

**Nước**

Không được quá 7,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g bột thuốc trong nang.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Thiết bị:** Kiểu giỏ quay.

**Môi trường:** 900 ml nước.

**Tốc độ quay:** 100 r/min.

**Thời gian:** 30 min.

**Tiến hành:** Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với nước (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 263 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng cefadroxil,  $C_{16}H_{17}N_3O_6S$ , 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,  $C_{16}H_{17}N_3O_6S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Đệm phosphat pH 5,0:** Hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước vừa đủ 2000 ml và điều chỉnh tới pH 5,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 10 M (TT).

**Pha động:** Acetonitril - đệm phosphat pH 5,0 (4 : 96).

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng cefadroxil chuẩn trong đệm phosphat pH 5,0 để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml.

**Dung dịch thử:** Cân thuốc trong từng nang của 20 nang, tính khối lượng trung bình, trộn đều, rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cefadroxil vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml đệm phosphat pH 5,0 và lắc siêu âm 5 min. Pha loãng bằng đệm phosphat pH 5,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

**Lưu ý:** Các dung dịch chuẩn và thử được sử dụng trong ngày.

**Điều kiện sắc ký:**

## TCVN I-3:2017

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tinh 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: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn: Hệ số dung lượng  $K'$  từ 2,0 đến 3,5; số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1800, hệ số đối xứng không quá 2,2; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil trong 6 lần tiêm lặp lại mẫu chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefadroxil,  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ , có trong nang từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của cefadroxil chuẩn.

### **Bảo quản**

Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.

Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Thuốc kháng sinh.

**Hàm lượng thường dùng**

500 mg.

**VIÊN NÉN CEFADROXIL****Tabellae 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, được chuẩn bị như sau: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn hợp dung môi *n*-hexan và tetradecan (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bản mỏng, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.

**Dung môi khai triển:** Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin trong aceton có nồng độ 1 g trong 15 ml (60 : 40 : 1,5).

**Dung dịch thử:** Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg cefadroxil, hòa tan trong 10 ml nước, lọc.

**Dung dịch đối chiếu:** Dung dịch cefadroxil chuẩn 0,2 % trong nước.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để bản mỏng khô ngoài không khí. Phun lên bản mỏng dung dịch ninhydrin 0,2 % trong ethanol (TT) (dung dịch này được bảo quản tránh ánh sáng), sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải giống nhau về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

**Nước**

Không được quá 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g bột viên.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường:** 900 ml nước.

**Tốc độ quay:** 50 r/min.

**Thời gian:** 30 min.

**Tiến hành:** Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với nước (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 263 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng cefadroxil,  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ , so sánh với dung dịch cefadroxil chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 75 % (Q) lượng cefadroxil,  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 phút.

**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.

## TCVN I-3:2017

### *Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tinh 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: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn: Hệ số dung lượng  $k'$  từ 2,0 đến 3,5; số đĩa lý thuyết của cột không nhỏ hơn 1800, hệ số đối xứng không quá 2,2; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefadroxil trong 6 lần tiêm lặp lại mẫu chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefadroxil,  $C_{16}H_{17}N_3O_5S$ , có trong viên từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của cefadroxil chuẩn.

### **Bảo quản**

Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.

Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Thuốc kháng sinh nhóm cephalosporin.

### **Hàm lượng thường dùng**

500 mg, 1 g.

## **BỘT PHA TIÊM CEFAZOLIN** *Cefazolini pulvis ad injectionem*

Bột pha tiêm cefazolin là bột kết tinh vô khuẩn của cefazolin natri đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chỉ pha với nước vô khuẩn để tiêm ngay trước khi dùng.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cefazolin,  $C_{14}H_{14}N_6O_4S_3$ , phải đạt từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### **Tính chất**

Tinh thể hoặc bột kết tinh màu trắng ngà.

### **Định tính**

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

B. Chế phẩm phải có phản ứng đặc trưng của ion natri (Phụ lục 8.1).

### **Giới hạn acid - kiềm**

pH của dung dịch chế phẩm 10,0 % trong nước không có carbon dioxyd (TT) từ 4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

### **Độ trong của dung dịch**

Dung dịch chế phẩm 10,0 % trong nước không có carbon dioxyd (TT) phải trong (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ của dung dịch trên ở bước sóng 430 nm không quá 0,15 (Phụ lục 4.1).

### **Nước**

Không được quá 6,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g bột thuốc.

### **Tạp chất liên quan**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - aceton - ethyl acetat (10 : 10 : 20 : 50).*

*Dung dịch thử:* Hòa tan một lượng thích hợp chế phẩm trong nước để được dung dịch có nồng độ cefazolin 5,0 %.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 25 thể tích với nước.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Pha loãng 3 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích với nước.

*Cách tiến hành:* Châm riêng biệt 50  $\mu$ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng trong luồng khí nitrogen. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Tiếp tục đặt bản mỏng trong bình bão hòa hơi iod cho tới khi các vết xuất hiện rõ nhất và quan sát. Trên sắc ký đồ, quan sát bằng cả hai cách, bất kỳ một vết phụ nào của dung dịch thử đều không được đậm hơn vết của dung dịch đối chiếu (1) (4 %) và không được có quá một vết đậm hơn vết của dung dịch đối chiếu (2) (1,5 %).

### **Nội độc tố vi khuẩn**

Tiến hành theo Phép thử nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2).

Hòa tan một lượng chế phẩm trong nước BET để thu được dung dịch có nồng độ cefazolin 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 1,5 đơn vị trong 1 ml. Giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

### **Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Acetonitril - dung dịch có chứa dinatri hydrophosphat khan 0,277 % và acid citric 0,186 % (10 : 90).*

*Dung dịch thử:* Cân chính xác và hòa tan một lượng chế phẩm trong nước để được dung dịch có nồng độ cefazolin khoảng 0,1 %.

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch cefazolin natri chuẩn 0,1 % trong nước.

## TCVN I-3:2017

**Dung dịch phân giải:** Dung dịch có chứa cefazolin natri chuẩn 0,01 % và cefuroxim natri chuẩn 0,005 % trong nước.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh C (5µm đến 10 µm) (Spherisorb ODS 1 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiêm dung dịch phân giải, điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của pic đạt ít nhất 50 % chiều cao thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa pic của cefazolin và cefuroxim không nhỏ hơn 2,0. Điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động để đạt yêu cầu trên, nếu cần.

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

Tính hàm lượng cefazolin,  $C_{14}H_{14}N_6O_4S_3$ , trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử, và hàm lượng  $C_{14}H_{14}N_6O_4S_3$ , của cefazolin natri chuẩn.

**Bảo quản**

Để ở nơi khô, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

**Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

**Hàm lượng thường dùng**

250 mg, 500 mg, 1000 mg.

**VIÊN NÉN CEFIXIM****Tabellae Cefiximi**

Là viên nén bao phim chứa cefixim.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cefixim khan,  $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

**Nước**

Không được quá 10,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g bột viên đã nghiền mịn.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu giỏ quay.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch đệm phosphat 0,05 M pH 7,2 được chuẩn bị như sau: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước và điều chỉnh đến pH 7,2 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT).

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 288 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng cefixim,  $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ , hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch cefixim chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi. [Lưu ý: Có thể sử dụng một lượng methanol không quá 0,1 % tổng thể tích của dung dịch chuẩn để hòa tan chất chuẩn trước khi pha loãng bằng môi trường hòa tan và có thể lắc siêu âm].

*Yêu cầu:* Không ít hơn 75 % (Q) lượng cefixim,  $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd:* Pha loãng 25 ml dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,4 M với nước vừa đủ 1000 ml, điều chỉnh đến pH 6,5 bằng dung dịch acid phosphoric 1,5 M (TT).

*Pha động:* Hỗn hợp 250 thể tích acetonitril (TT) và 750 thể tích dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd.

*Dung dịch kali dihydrophosphat:* Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước vừa đủ 500 ml.

*Dung dịch đệm phosphat pH 7,0:* Hòa tan 7,1 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong nước vừa đủ 500 ml. Điều chỉnh tới pH 7,0 bằng dung dịch kali dihydrophosphat.

*Dung dịch phân giải:* Hòa tan cefixim chuẩn trong nước để thu được dung dịch có nồng độ 0,5 mg/ml.

Làm nóng dung dịch trên trong cách thủy ở 95 °C trong 45 min. Để nguội, lọc và sử dụng ngay.

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan một lượng cefixim chuẩn trong dung dịch đệm phosphat pH 7,0 để thu được dung dịch có nồng độ cefixim khoảng 0,1 mg/ml.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên đã loại bỏ lớp bao phim và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,2 g cefixim khan vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 vừa đủ đến vạch, lắc đều.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm), duy trì ở nhiệt độ 40 °C.

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

Tốc độ dòng: Điều chỉnh sao cho thời gian lưu của cefixim khoảng 10 min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành:*



### **TCVN I-3:2017**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, độ phân giải giữa 2 pic cefixim và cefixim E-isomer không nhỏ hơn 2,0. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefixim không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefixim khan,  $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ , có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$  của cefixim chuẩn.

#### **Bảo quản**

Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.

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

#### **Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

100 mg.

**BỘT PHA TIÊM CEFOTAXIM*****Cefotaximi pulvis ad injectionem***

Bột pha tiêm cefotaxim là bột thuốc vô khuẩn chứa cefotaxim natri, có thể có tá dược và đóng trong đồ đựng kín.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cefotaxim,  $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Bột màu trắng hoặc vàng nhạt, đồng nhất, không bị ẩm, vón.

**Định tính**

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

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

C. Chế phẩm phải cho phản ứng đặc trưng của ion natri (Phụ lục 8.1).

**Giới hạn acid**

Dung dịch S: Dung dịch chế phẩm chứa cefotaxim 10,0 % pha trong nước không có carbon dioxide (TT).

Dung dịch S phải có pH từ 4,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ của dung dịch S ở bước sóng 430 nm không được lớn hơn 0,60 (Phụ lục 4.1).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký được thực hiện như mô tả ở phần Định lượng.

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng chế phẩm trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ cefotaxim 0,1 %.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch cefotaxim natri chuẩn 0,0011 % trong pha động.

Lưu ý: Sử dụng các dung dịch ngay sau khi chuẩn bị.

Cách tiến hành: Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, tiến hành sắc ký trong khoảng thời gian gấp 8 lần thời gian lưu của pic cefotaxim (khoảng 6 min) và ghi lại sắc đồ. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào cũng không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %) và tổng diện tích của tất cả các pic phụ đó không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4,0 %).

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).

Cân chính xác khoảng 1,0 g bột thuốc, sấy ở 100 °C đến 105 °C.

**Nội độc tố vi khuẩn**

Hòa tan một lượng chế phẩm trong nước BET (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 10 mg/ml cefotaxim (dung dịch A). Giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 0,5 IU/ml (Phụ lục 13.2).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 3,5 g kali dihydrophosphat (TT) và 11,6 g dinatri hydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước pH 7,0, thêm 375 ml methanol (TT).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng thích hợp cefotaxim natri chuẩn và hòa tan trong pha động để được dung dịch có nồng độ cefotaxim khoảng 0,01 %.

## TCVN I-3:2017

**Dung dịch thử:** Cân chính xác một lượng chế phẩm sau đó hòa tan trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ cefotaxim khoảng 0,01 %.

**Dung dịch phân giải:** Thêm 1 ml dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) vào 4 ml dung dịch thử, làm nóng dung dịch ở 40 °C trong 2 h. Thêm 5 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,6 (TT) và 1 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT) và trộn đều.

**Lưu ý:** Sử dụng các dung dịch ngay sau khi chuẩn bị.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 235 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn và dung dịch phân giải. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của các pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải ít nhất bằng 50 % thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi cefotaxim được rửa giải là pic thứ hai và độ phân giải giữa hai pic chính không nhỏ hơn 3,5. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic cefotaxim trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn nhỏ hơn 2,0.

Trong điều kiện sắc ký nêu trên, thời gian lưu của pic cefotaxim khoảng 6 min. Nếu cần có thể sử dụng pha tĩnh khác hoặc điều chỉnh nồng độ của methanol trong pha động.

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng cefotaxim,  $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$ , có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic của cefotaxim thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng cefotaxim natri chuẩn.

1 mg cefotaxim natri,  $C_{16}H_{19}N_5NaO_7S_2$ , tương ứng với 0,9539 mg cefotaxim,  $C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$ .

**Bảo quản**

Trong lọ kín.

Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

**Hàm lượng thường dùng**

1 g.

**BỘT PHA TIÊM CEFTRIAXON*****Ceftriaxon pulvis ad injectionem***

Bột pha tiêm ceftriaxon là bột kết tinh vô khuẩn của ceftriaxon natri đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chỉ pha với dung môi ngay trước khi dùng.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận chung về "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ceftriaxon,  $C_{19}H_{19}N_5O_7S_3$ , phải đạt từ 92,0 % đến 108,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tinh chất**

Tinh thể hoặc bột kết tinh trắng ngà.

**Định tính**

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

B. Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic ceftriaxon trong sắc ký đồ của dung dịch ceftriaxon natri chuẩn.

C. Có phản ứng đặc trưng của ion natri (Phụ lục 8.1).

**Giới hạn acid - kiềm**

Dung dịch 10 % chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) phải có pH từ 6,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

**Độ trong của dung dịch**

Dung dịch 1,2 % chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) phải trong (Phụ lục 9.2).

**Tạp chất liên quan**

Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng như trong phần Định lượng, với thời gian sắc ký ít nhất là 2 lần thời gian lưu của pic chính. Diện tích của bất kỳ pic phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử đều không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử loãng (1 %) và tổng diện tích của tất cả các pic phụ trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử loãng (5 %). Bỏ qua bất kỳ pic nào có diện tích nhỏ hơn 10 % diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử loãng.

**Nước**

Không được quá 11,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,2 g chế phẩm.

**Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)**

Hòa tan một lượng chế phẩm trong nước BET để thu được dung dịch có nồng độ ceftriaxon 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 2,0 đơn vị nội độc tố trong 1 ml. Giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hòa tan 2 g tetradecylamoni bromid (TT) và 2 g tetraheptylamoni bromid (TT) trong một hỗn hợp gồm 440 ml nước và 55 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT) và 5 ml dung dịch đệm citrat pH 5,0 (đều chế bằng cách hòa tan 20,17 g acid citric (TT) trong 800 ml nước, điều chỉnh tới pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 N (TT) và pha loãng bằng nước tới 1000 ml), sau đó trộn đều với 500 ml acetonitril (TT).

**Dung dịch thử:** Cân thuốc trong 10 lọ để tính khối lượng trung bình của thuốc trong một đơn vị chế phẩm, trộn đều. Cân chính xác một lượng chế phẩm, hòa tan trong pha động để được dung dịch có nồng độ ceftriaxon 0,030 %.

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch ceftriaxon natri chuẩn 0,030 % trong pha động.

**Dung dịch phân giải:** Là dung dịch chứa ceftriaxon natri chuẩn 0,0050 % và ceftriaxon natri E-isomer chuẩn 0,0050 % trong pha động.

**Dung dịch thử loãng:** Pha loãng một thể tích dung dịch thử thành 100 thể tích với pha động.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm) (Lichrosphere RP18 là thích hợp).

## TCVN I-3:2017

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của các pic ít nhất bằng 50 % của thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa hai pic chính của dung dịch phân giải không nhỏ hơn 3,0.

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

Tính hàm lượng ceftriaxon,  $C_{18}H_{18}N_3O_7S_3$ , trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn và dung dịch thử và hàm lượng  $C_{18}H_{18}N_3O_7S_3$  của ceftriaxon natri chuẩn.

1 mg ceftriaxon natri ( $C_{18}H_{18}N_3Na_2O_7S_3 \cdot 3\frac{1}{2}H_2O$ ) tương ứng với 0,8383 mg ceftriaxon ( $C_{18}H_{18}N_3O_7S_3$ ).

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Kháng sinh.

**Hàm lượng thường dùng**

250 mg, 500 mg và 1000 mg, tính theo ceftriaxon.

Nếu để tiêm bắp thì khi dùng thường phải pha thuốc trong mỗi lọ bằng một ống thuốc tiêm lidocain (3,5 ml, chứa 35 mg lidocain  $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$ ).

**VIÊN NÉN CEFUROXIM****Tabellae Cefuroximi**

Là viên nén bao phim chứa cefuroxim axetil.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) mục "Viên bao" và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cefuroxim,  $C_{16}H_{16}N_4O_6S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Chiết một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 0,1 g cefuroxim với 5 ml *dichloromethan* (TT) và lọc. Bốc hơi dịch lọc đến cạn. Phổ hấp thụ hồng ngoại của cặn phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của cefuroxim axetil hay với phổ của cefuroxim axetil chuẩn (Phụ lục 4.2).

B. Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử hai pic chính (cefuroxim axetil diastereoisomer A và cefuroxim axetil diastereoisomer B) phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường:* 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Tiến hành:* Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 278 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch cefuroxim acetil chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan. Tính toán hàm lượng cefuroxim hòa tan trong mỗi viên dựa theo hàm lượng cefuroxim,  $C_{16}H_{16}N_4O_6S$ , trong cefuroxim axetil chuẩn.

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

**Tạp chất liên quan**

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử trong phần Định lượng, tổng diện tích của hai pic tương ứng với các pic E-isomer trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải (2) không được lớn hơn 1,5 % tổng diện tích tất cả các pic. Tổng diện tích của các pic tương ứng với pic  $\Delta^3$ -isomer trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải (1) không được lớn hơn 2,0 % tổng diện tích tất cả các pic. Diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn 1,0 % tổng diện tích tất cả các pic.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hỗn hợp 38 thể tích *methanol* (TT) và 62 thể tích dung dịch amoni dihydrophosphat 0,2 M.

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan một lượng cefuroxim axetil chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,25 mg cefuroxim trong 1 ml.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên đã loại bỏ lớp bao phim và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 500 mg cefuroxim vào bình định mức 100 ml, thêm 5 ml dung dịch amoni dihydrophosphat 0,2 M đã được điều chỉnh tới pH 2,4 bằng acid phosphoric (TT), lắc kỹ và ngay lập tức thêm *methanol* (TT) vừa đủ đến vạch, trộn đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với pha động, trộn đều.

*Dung dịch phân giải (1):* Làm nóng dung dịch thử ở 60 °C trong 60 min hoặc tới khi tạp  $\Delta^3$ -isomer có thể phát hiện được, lọc.

*Dung dịch phân giải (2):* Chiếu sáng dung dịch thử dưới ánh sáng tử ngoại (254 nm) trong 24 h hoặc tới khi tạp E-isomer có thể phát hiện được, lọc.

*Lưu ý:* Các dung dịch chuẩn và thử nếu không được sử dụng ngay thì phải bảo quản ở nơi tối, nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh trimethylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm) (cột Hypersil SAS là phù hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 278 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, dung dịch phân giải (1) và (2): Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối khoảng 0,9 đối với cefuroxim axetil diastereoisomer B, 1,0 đối với cefuroxim axetil diastereoisomer A, 1,2 đối với Δ<sup>3</sup>-isomer, 1,7 và 2,1 đối với E-isomer. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic của cefuroxim axetil diastereoisomer A và cefuroxim axetil diastereoisomer B trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn; và giữa pic cefuroxim axetil diastereoisomer A và Δ<sup>3</sup>-isomer trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải (1) không nhỏ hơn 1,5. Nếu cần có thể điều chỉnh nồng độ của *methanol* (TT) trong pha động để đạt được yêu cầu trên. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của tổng diện tích pic cefuroxim axetil diastereoisomer A và cefuroxim axetil diastereoisomer B không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cefuroxim, C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào tổng diện tích pic của cefuroxim axetil diastereoisomer A và cefuroxim axetil diastereoisomer B thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn, và hàm lượng C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S trong cefuroxim axetil chuẩn.

1 mg cefuroxim axetil, C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>S, tương đương với 0,8313 mg of cefuroxim, C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S.

**Bảo quản**

Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.

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

**Loại thuốc**

Thuốc kháng sinh.

**Hàm lượng thường dùng**

100 mg, 250 mg, 500 mg.

**BỘT PHA HỖN DỊCH UỐNG CEPHALEXIN*****Pulveres Cephalaxini ad suspensionum peroralum***

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa cephalaxin. 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 cephalaxin khan,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Bột khô toí, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

**Định tính**

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

**Bản mỏng:** *Silica gel*, không có chất kết dính, được chuẩn bị như sau: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn hợp dung môi *n-hexan* và *tetradecan* (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bản mỏng, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.

**Dung môi khai triển:** Dung dịch *acid citric* 0,1 M - dung dịch *dinatri hydrophosphat* 0,1 M - dung dịch *ninhydrin* trong *aceton* có nồng độ 1 g trong 15 ml (80 : 40 : 1,5).

**Dung dịch thử:** Lấy một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 30 mg cephalaxin, hòa tan trong 10 ml nước, lọc.

**Dung dịch đối chiếu:** Dung dịch cephalaxin chuẩn 0,3 % trong nước.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để bản mỏng khô ngoài không khí, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải giống nhau về vị trí, màu sắc và kích thước.

B. Trong mục Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có một pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic cephalaxin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**Nước**

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g bột thuốc.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hòa tan 1,0 g *natri pentansulfonat* (TT) trong 1015 ml hỗn hợp nước - *acetonitril* - *methanol* - *triethylamin* (850 : 100 : 50 : 15), điều chỉnh tới pH  $3,0 \pm 0,1$  bằng *acid phosphoric* (TT).

**Dung dịch chuẩn nội:** Cân chính xác khoảng 300 mg *1-hydroxy benzotriazol* vào bình định mức 1000 ml, hòa tan trong 10 ml *methanol* (TT) và pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng cephalaxin chuẩn trong nước để thu được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml. Hút chính xác 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc vào bình nón nút mài, thêm chính xác 15,0 ml dung dịch chuẩn nội và trộn đều.

**Dung dịch thử:** Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cephalaxin vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml nước và lắc siêu âm 15 min, pha loãng bằng nước vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Hút chính xác 10,0 ml dịch lọc vào bình nón nút mài, thêm chính xác 15,0 ml dung dịch chuẩn nội và trộn đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm  $\times$  4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5  $\mu$ m hoặc 10  $\mu$ m)

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.



## TCVN I-3:2017

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

### *Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, trên sắc ký đồ thu được, độ phân giải giữa pic chuẩn nội và pic cephalixin không nhỏ hơn 5; độ lệch chuẩn tương đối của tỷ số giữa diện tích pic cephalixin và diện tích pic chuẩn nội của các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cephalixin,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ , từ tỷ số giữa diện tích pic cephalixin và diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$  trong cephalixin chuẩn.

### **Bảo quản**

Trong gói giấy nhôm hoặc polyethylen kín.

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

### **Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

### **Hàm lượng thường dùng**

125 mg; 250 mg; 500 mg.

**NANG CEPHALEXIN****Capsulae Cephalaxini**

Là nang cứng chứa cephalaxin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

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

**Định tính**

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

**Bản mỏng:** *Silica gel*, không có chất kết dính, được chuẩn bị như sau: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn hợp dung môi *n-hexan* và *tetradecan* (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bản mỏng, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.

**Dung môi khai triển:** Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin trong acetone có nồng độ 1 g trong 15 ml (60 : 40 : 1,5).

**Dung dịch thử:** Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 30 mg cephalaxin, hòa tan trong 10 ml nước, lọc.

**Dung dịch đối chiếu:** Dung dịch cephalaxin chuẩn 0,3 % trong nước.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để bản mỏng khô ngoài không khí, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải giống nhau về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

**Nước**

Không được quá 10,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g bột thuốc trong nang.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Thiết bị:** Kiểu giỏ quay.

**Môi trường:** 900 ml nước.

**Tốc độ quay:** 100 r/min.

**Thời gian:** 30 min.

**Cách tiến hành:** Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng một lượng dịch lọc với nước để được dung dịch có nồng độ cephalaxin khoảng 20  $\mu$ g/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 cephalaxin,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ , hòa tan trong mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch cephalaxin chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 80 % (Q) lượng cephalaxin,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hòa tan 1,0 g natri pentansulfonat (TT) trong 1015 ml hỗn hợp nước - acetonitril - methanol - triethylamin (850 : 100 : 50 : 15), điều chỉnh tới pH  $3,0 \pm 0,1$  bằng acid phosphoric (TT).

**Dung dịch chuẩn nội:** Cân chính xác khoảng 300 mg 1-hydroxy benzotriazol vào bình định mức 1000 ml, hòa tan trong 10 ml methanol (TT) và pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng cephalaxin chuẩn trong nước để thu được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml. Hút chính xác 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc vào bình nón nút mài, thêm chính xác 15,0 ml dung dịch chuẩn nội và trộn đều.

## TCVN I-3:2017

**Dung dịch thử.** Cân 20 nang, xác định khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cephalexin vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml nước và lắc siêu âm 15 min, pha loãng bằng nước vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Hút chính xác 10,0 ml dịch lọc vào bình nón nút mài, thêm chính xác 15,0 ml dung dịch chuẩn nội và trộn đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm hoặc 10 μm)

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn: trên sắc ký đồ thu được, độ phân giải giữa pic chuẩn nội và pic cephalexin không nhỏ hơn 5; độ lệch chuẩn tương đối của tỷ số giữa diện tích pic cephalexin và diện tích pic chuẩn nội của các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cephalexin,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ , từ tỷ số giữa diện tích pic cephalexin và diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$  trong cephalexin chuẩn.

### **Bảo quản**

Trong vỉ nhôm hoặc trong chai lọ nút kín.

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

### **Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

Hàm lượng thường dùng

250 mg; 500 mg

**VIÊN NÉN CEPHALEXIN*****Tabellae Cephalaxini***

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa cephalaxin.

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

**Định tính**

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

**Bản mỏng:** *Silica gel*, không có chất kết dính, được chuẩn bị như sau: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn hợp dung môi *n*-hexan và *tetradecan* (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bản mỏng, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.

**Dung môi khai triển:** Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin trong aceton có nồng độ 1 g trong 15 ml (60 : 40 : 1,5).

**Dung dịch thử:** Lấy một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 30 mg cephalaxin, hòa tan trong 10 ml nước, lọc.

**Dung dịch đối chiếu:** Dung dịch cephalaxin chuẩn 0,3 % trong nước.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, đánh dấu mức dung môi và để bản mỏng khô ngoài không khí, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu phải giống nhau về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

**Nước**

Không được quá 9,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g bột viên.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Thiết bị:** Kiểu giỏ quay.

**Môi trường:** 900 ml nước.

**Tốc độ quay:** 100 r/min.

**Thời gian:** 30 min.

**Cách tiến hành:** Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng một lượng dịch lọc với nước để được dung dịch có nồng độ cephalaxin khoảng 20  $\mu$ g/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 cephalaxin,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ , hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch cephalaxin chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 80 % (Q) lượng cephalaxin,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hòa tan 1,0 g natri pentansulfonat (TT) trong 1015 ml hỗn hợp nước - acetonitril - methanol - triethylamin (850 : 100 : 50 : 15), điều chỉnh tới pH 3,0  $\pm$  0,1 bằng acid phosphoric (TT).

**Dung dịch chuẩn nội:** Cân chính xác khoảng 300 mg 1-hydroxy benzotriazol vào bình định mức 1000 ml, hòa tan trong 10 ml methanol (TT) và pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng cephalaxin chuẩn trong nước để thu được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml. Hút chính xác 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc vào bình nón nút mài, thêm chính xác 15,0 ml dung dịch chuẩn nội và trộn đều.

## TCVN I-3:2017

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cephalexin vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml nước và lắc siêu âm 15 min, pha loãng bằng nước vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Hút chính xác 10,0 ml dịch lọc vào bình nón nút mài, thêm chính xác 15,0 ml dung dịch chuẩn nội và trộn đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm hoặc 10 μm).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, trên sắc ký đồ thu được, độ phân giải giữa pic chuẩn nội và pic cephalexin không nhỏ hơn 5; độ lệch chuẩn tương đối của tỷ số giữa diện tích pic cephalexin và diện tích pic chuẩn nội của các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cephalexin,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ , từ tỷ số giữa diện tích pic cephalexin và diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$  trong cephalexin chuẩn.

### **Bảo quản**

Trong vỉ nhôm hoặc trong chai lọ nút kín.

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

### **Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

### **Hàm lượng thường dùng**

250 mg; 500 mg.

**NANG CEFRADIN*****Capsulae Cefradini***

Là nang cứng chứa cefradin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng cephalosporin, tính theo tổng của cefradin,  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ , và cephalexin,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với hàm lượng cefradin ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

**Bản mỏng:** Silica gel không có chất kết dính dày 0,25 mm, được chuẩn bị như sau: Đặt bản mỏng trong bình sắc ký có chứa hỗn hợp dung môi *n-hexan - tetradecan* (95 : 5) ngập khoảng 1 cm, để dung môi di chuyển theo chiều dài của bản mỏng, sau đó lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để dung môi bay hơi.

**Dung môi khai triển:** Dung dịch acid citric 0,1 M - dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M - dung dịch ninhydrin trong acetone (TT) có nồng độ 1 g trong 15 ml (60 : 40 : 1,5).

**Dung dịch thử:** Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 30 mg cefradin, hòa tan trong 10 ml nước, lọc.

**Dung dịch đối chiếu:** Dung dịch cefradin chuẩn 0,3 % trong nước.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và sấy ở 110 °C trong 10 min và quan sát dưới ánh sáng thường.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 7,0 % (Phụ lục 9.6).

Cân chính xác khoảng 100 mg bột chế phẩm, sấy trong chân không dưới áp suất giảm 5 mmHg ở 60 °C trong 3 h.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Thiết bị:** Kiểu giỏ quay.

**Môi trường:** 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,12 M (TT).

**Tốc độ quay:** 100 r/min.

**Thời gian:** 45 min.

**Cách tiến hành:** Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 255 nm, cốc đo dày 1cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng cephalosporin bằng cách tính tổng lượng cefradin,  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ , và cephalexin,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ , hòa tan trong mỗi viên so sánh với dung dịch cefradin chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 75 % (Q) lượng cefradin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min, tính theo tổng cefradin và cephalexin.

**Cephalexin**

Không quá 10,0 % tổng cefradin,  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$  và cephalexin,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ .

Tính hàm lượng phần trăm cephalexin,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$  trong chế phẩm dựa vào diện tích pic cephalexin và diện tích pic cefradin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử trong phần Định lượng.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hỗn hợp nước - methanol - dung dịch natri acetat 0,5 M - dung dịch acid acetic 0,7 M (782 : 200 : 15 : 3).

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch cefradin chuẩn 0,05 % trong pha động.

*Dung dịch thử:* Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của thuốc trong nang, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg cefradin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

*Dung dịch phân giải:* Hòa tan một lượng cefradin chuẩn và cephalixin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,5 mg/ml mỗi chất.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm đến 10 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của cephalixin khoảng 0,8 và cefradin là 1,0; độ phân giải giữa hai pic cephalixin và cefradin không nhỏ hơn 2,0. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic cefradin không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cephalosporin có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào tổng diện tích pic của cephalixin và cefradin trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và tổng hàm lượng cefradin,  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ , và cephalixin,  $C_{16}H_{17}N_3O_4S$ , của cefradin chuẩn.

**Bảo quản**

Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.

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

**Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm cephalosporin.

**Hàm lượng thường dùng**

250 mg, 500 mg.

**VIÊN NÉN CETIRIZIN****Tabellae Cetirizini**

Là viên nén bao phim chứa cetirizin hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén", mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cetirizin hydroclorid,  $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng:* Silica gel GF<sub>254</sub>.

*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  $\mu$ l 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.

Phương pháp chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có hai vết tách rõ ràng.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và của dung dịch đối chiếu (1) phải giống nhau về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 1000 ml nước.

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Cách tiến hành:*

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động và điều kiện sắc ký* thực hiện như trong phần Định lượng.

*Dung dịch thử:* Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc.

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan một lượng cetirizin hydroclorid chuẩn với nước để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với dung dịch thử.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 75 % (Q) lượng cetirizin hydroclorid,  $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 0,01 M (150 : 850)

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên đã loại bỏ lớp bao, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 20 mg cetirizin hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml pha động, trộn đều và siêu âm 5 phút, thêm pha động đến định mức, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45  $\mu$ m.

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch cetirizin hydroclorid chuẩn 0,02 % trong pha động, lọc qua màng lọc 0,45  $\mu$ m.

*Điều kiện sắc ký:*

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

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10  $\mu$ l.

*Cách tiến hành:*



### **TCVN I-3:2017**

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

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

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

#### **Bảo quản**

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

#### **Loại thuốc**

Kháng histamin. Đối kháng thụ thể  $H_1$ .

#### **Hàm lượng thường dùng**

5 mg, 10 mg.

**VIÊN NÉN CHYMOTRYPSIN****Tabellae Chymotrypsini**

Là viên nén chứa chymotrypsin.

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

Hoạt lực chymotrypsin, từ 90,0 % đến 120,0 % so với hoạt lực ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 4,2 mg chymotrypsin, hòa tan trong 4 ml nước đun sôi để nguội, lọc. Lấy 0,05 ml dịch lọc cho vào khay sứ trắng, thêm 0,2 ml *dung dịch cơ chất*. Màu đỏ tía xuất hiện trong vòng 3 min.

Cách pha *dung dịch cơ chất*:

*Dung dịch đỏ methyl - xanh methylen*: Trộn đồng lượng *dung dịch đỏ methyl 0,1 % trong ethanol (TT)* và *dung dịch xanh methylen 0,05 % trong ethanol (TT)*.

*Dung dịch cơ chất*: Cân chính xác 237,0 mg N-acetyl-L-tyrosin ethyl ester cho vào bình định mức 100 ml, thêm 2 ml *ethanol (TT)*, lắc đến khi tan. Thêm 20 ml *dung dịch đệm phosphat pH 7,0* (chuẩn bị trong phần định lượng), thêm 10 ml *dung dịch đỏ methyl - xanh methylen* rồi pha loãng với nước vừa đủ.

B. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 30 mg chymotrypsin hòa tan trong *dung dịch acid hydrochloric 0,001 M*, pha loãng thành 100 ml với cùng *dung môi*, lọc. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được trong khoảng bước sóng từ 220 đến 320 nm phải có cực đại ở bước sóng 281 nm và cực tiểu ở 250 nm.

**Định lượng**

*Dung dịch đệm phosphat pH 7,0*: Hòa tan 4,54 g kali dihydrophosphat (TT) trong 500 ml nước (*dung dịch A*). Hòa tan 4,73 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong 500 ml nước (*dung dịch B*). Trộn 38,9 ml *dung dịch A* với 61,1 ml *dung dịch B*. Điều chỉnh tới pH 7,0 bằng cách thêm từng giọt *dung dịch B* nếu cần.

*Dung dịch cơ chất*: Hòa tan 23,7 mg N-acetyl-L-tyrosin ethyl ester (loại thích hợp để dùng định lượng chymotrypsin) trong khoảng 50 ml *dung dịch đệm phosphat pH 7,0* bằng cách làm ấm. Để nguội, thêm *dung dịch đệm phosphat pH 7,0* vừa đủ 100 ml. Lưu ý: Có thể bảo quản đông lạnh *dung dịch cơ chất* và được sử dụng sau khi rã đông, nhưng phải làm đông lạnh ngay sau khi pha.

*Dung dịch thử*: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên thích hợp và hòa tan trong *dung dịch acid hydrochloric 0,0012 M* để thu được *dung dịch* có nồng độ từ 12 đến 16 đơn vị chymotrypsin USP trong 1 ml. Dùng *dung dịch* có nồng độ thấp hơn hoặc cao hơn (nếu cần) để trong quá trình định lượng sự thay đổi độ hấp thụ trong khoảng từ 0,008 đến 0,012 trong mỗi 30 s.

**Cách tiến hành**

*Lưu ý*: Xác định sự thích hợp của cơ chất và kiểm tra sự điều chỉnh máy quang phổ tử ngoại bằng cách tiến hành sử dụng chymotrypsin chuẩn thay thế mẫu thử.

Định lượng bằng máy quang phổ tử ngoại thích hợp, có hệ thống điều nhiệt để duy trì nhiệt độ buồng chứa cốc đo ở  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Xác định nhiệt độ trong cốc đo trước và sau khi đo độ hấp thụ để đảm bảo nhiệt độ không thay đổi quá  $0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Hút chính xác 0,2 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,0012 M* và 3,0 ml *dung dịch cơ chất* vào cốc đo dày 1 cm. Đặt cốc đo vào máy quang phổ tử ngoại và điều chỉnh thiết bị để có độ hấp thụ là 0,200 ở 237 nm.

Hút chính xác 0,2 ml *dung dịch thử* cho vào cốc đo dày 1 cm, thêm chính xác 3,0 ml *dung dịch cơ chất*. Đặt cốc đo vào máy quang phổ tử ngoại (Chú ý: Thực hiện thêm mẫu vào cốc đo đúng theo thứ tự này, và bắt đầu ghi thời gian phản ứng ngay sau khi thêm *dung dịch cơ chất*).

Đo độ hấp thụ sau mỗi 30 s trong ít nhất 5 min. Lặp lại thí nghiệm cùng độ pha loãng ít nhất một lần. Giá trị tuyệt đối của độ hấp thụ ít quan trọng bằng tốc độ suy giảm không đổi của độ hấp thụ. Nếu tốc

## TCVN I-3:2017

độ suy giảm không đổi của độ hấp thụ này không đạt được trong khoảng thời gian ít hơn 3 min, phải làm lại thí nghiệm, nếu cần, sử dụng dung dịch thử có nồng độ thích hợp. Khi xác định lại lần thứ hai các dung dịch thử có cùng độ pha loãng phải có tốc độ suy giảm của độ hấp thụ như lần đầu.

Để xác định sự thay đổi độ hấp thụ trung bình trong mỗi phút, chỉ sử dụng các giá trị nằm trên đường biểu diễn sự suy giảm độ hấp thụ theo thời gian, đoạn có tốc độ suy giảm độ hấp thụ không đổi trong 3 min.

Một đơn vị chymotrypsin USP là hoạt tính làm thay đổi độ hấp thụ là 0,0075 trong mỗi phút với các điều kiện quy định của phương pháp định lượng này.

Tính hàm lượng (%) chymotrypsin trong viên so với hàm lượng ghi trên nhãn theo công thức:

$$\frac{(A_1 - A_2) \times D \times M \times 100}{T \times 0,0075 \times W \times 0,2 \times 4200}$$

Trong đó:

$A_1$  là độ hấp thụ ở thời điểm đầu trong khoảng biến thiên độ hấp thụ tuyến tính;

$A_2$  là độ hấp thụ ở thời điểm cuối trong khoảng biến thiên độ hấp thụ tuyến tính;

T là khoảng thời gian giữa lần đọc đầu và lần đọc cuối (phút);

D là độ pha loãng của dung dịch thử;

W là khối lượng bột viên mẫu thử (mg);

M là khối lượng trung bình viên (mg).

### Bảo quản

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

### Loại thuốc

Men phân giải protein.

### Hàm lượng thường dùng

4,2 mg (tương ứng với 21 microkatal hay 4200 đơn vị chymotrypsin USP).

**VIÊN NÉN CIMETIDIN*****Tabellae Cimetidini***

Là viên nén hoặc viên bao phim chứa cimetidin.

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

Hàm lượng cimetidin,  $C_{10}H_{16}N_2S$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lắc một lượng bột viên có chứa khoảng 0,1 g cimetidin với 10 ml *methanol* (TT) trong khoảng 10 min, lọc, bay hơi dịch lọc tới khô. Hòa tan cần trong 5 ml *cloroform* (TT) và bay hơi tới khô. Sấy khô cần ở 60 °C trong chân không. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ chuẩn của cimetidin.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải tương đương với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4).

**Tạp chất liên quan**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển A: Amoniac - methanol - ethyl acetat (15 : 20 : 65).*

*Dung môi khai triển B: Amoniac - methanol - ethyl acetat (8 : 8 : 84).*

Chuẩn bị các dung dịch sau:

*Dung dịch thử (1):* Lấy một lượng bột viên tương ứng 1 g cimetidin thêm 20 ml *methanol* (TT), lắc siêu âm 2 min, tiếp tục lắc 3 min và lọc.

*Dung dịch thử (2):* Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử (1) thành 10 thể tích bằng *methanol* (TT).

*Dung dịch đối chiếu (1):* Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử (2) thành 20 thể tích bằng *methanol* (TT).

*Dung dịch đối chiếu (2):* Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử (1) thành 100 thể tích bằng *methanol* (TT) và pha loãng 20 thể tích dung dịch thu được thành 100 thể tích bằng *methanol* (TT).

*Dung dịch đối chiếu (3):* Pha loãng 5 thể tích dung dịch đối chiếu (2) thành 10 thể tích bằng *methanol* (TT).

*Dung dịch đối chiếu (4):* Dung dịch cimetidin chuẩn 0,5 % trong *methanol* (TT).

*Cách tiến hành:*

A. Chấm riêng biệt lên bản mỏng 4 µl mỗi dung dịch trên. Để yên bản mỏng 15 min trong bình bão hòa hơi của dung môi khai triển A, sau đó triển khai sắc ký với hệ dung môi này. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Đặt bản mỏng vào bình có hơi iod cho tới khi xuất hiện vết và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại (254 nm).

B. Chấm riêng biệt lên bản mỏng 4 µl mỗi dung dịch trên, triển khai sắc ký với dung môi khai triển B. Lấy bản mỏng ra để khô tự nhiên. Sau đó đặt bản mỏng vào bình có hơi iod và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại 254 nm.

Đối với cả 2 cách: Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %) và không có quá hai vết như vậy đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 % cho mỗi vết). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho các vết nhìn thấy rõ.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu giỏ quay.

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

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 15 min đối với viên nén và 45 min đối với viên bao.

## TCVN I-3:2017

**Tiến hành:** Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan và lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ khoảng 5 µg đến 10 µg trong 1 ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng 218 nm với mẫu trắng là *dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT)*.

Tính hàm lượng cimetidin,  $C_{10}H_{16}N_6S$ , đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm), lấy 774 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng (cực đại) 218 nm.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 75 % (Q) lượng cimetidin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong thời gian quy định.

### Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng 100 mg cimetidin vào bình định mức 500 ml, thêm 300 ml *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)*, lắc 20 min, thêm *dung dịch acid sulfuric 0,05 M* đến định mức, lọc. Pha loãng 5 ml dịch lọc trên thành 100 ml với *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)*, lắc đều. Pha dung dịch cimetidin chuẩn 0,001 % trong *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở hai bước sóng cực đại 218 nm và 260 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT)*.

Tính hàm lượng cimetidin,  $C_{10}H_{16}N_6S$ , dựa theo tỷ số của hiệu số độ hấp thụ ở 2 bước sóng cực đại của dung dịch thử so với dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{10}H_{16}N_6S$  của cimetidin chuẩn.

### Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Kháng thụ thể histamin  $H_2$ .

### Hàm lượng thường dùng

200 mg, 300 mg, 400 mg và 800 mg.

**VIÊN NÉN CINARIZIN*****Tabellae Cinnarizini***

Là viên nén có chứa cinnarizin.

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 cinnarizin,  $C_{26}H_{28}N_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,25 g cinnarizin trong 25 ml *ethanol* (TT), đun nóng nhẹ để hòa tan. Lọc, làm bay hơi dịch lọc tới gần, lấy cặn làm các phản ứng sau đây:

A. Lấy khoảng 20 mg cặn thêm 5 ml *ethanol* (TT), đun nóng để hòa tan. Thêm 2 giọt *dung dịch kali hydroxyd* 6,5 %. Trộn kỹ. Thêm 2 đến 3 giọt *dung dịch kali permanganat* 0,02 M, màu tím lập tức bị biến mất.

B. Lấy khoảng 10 mg cặn, thêm vài giọt *dung dịch formaldehyd* 2 % trong *acid sulfuric* (TT), xuất hiện màu đỏ.

C. Lấy khoảng 50 mg cặn cho vào một ống nghiệm. Đậy lên miệng ống nghiệm một miếng giấy lọc đã được thấm ướt trước với *dung dịch acid trichloroacetic* 2 %, sau đó thêm 1 giọt *dung dịch p-dimethylaminobenzaldehyd* 5 % trong *acid hydrochloric* lên trên miếng giấy lọc đó. Đốt nóng ống nghiệm đến khi thu được một khối màu đen. Khối bay lên nhuộm màu giấy lọc thành tím.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4).

*Thiết bị*: Kiểu giỏ quay.

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

*Tốc độ quay*: 100 r/min.

*Thời gian*: 45 min.

*Cách tiến hành*: Lấy một phần *dung dịch* môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 5 ml dịch lọc thành 20 ml với môi trường hòa tan. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của *dung dịch* thu được ở bước sóng 253 nm. Mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính hàm lượng cinnarizin,  $C_{26}H_{28}N_2$ , được hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 575 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cinnarizin ở bước sóng 253.

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

**Định lượng**

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg cinnarizin cho vào bình định mức 200 ml, thêm 150 ml *dung dịch acid hydrochloric* 0,1 M (TT). Lắc kỹ để hòa tan. Thêm *dung dịch acid hydrochloric* 0,1 M (TT) vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc cho vào bình định mức 100 ml, pha loãng với *dung dịch acid hydrochloric* 0,1 M (TT) vừa đủ đến vạch, trộn đều.

Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của *dung dịch* thu được ở bước sóng 253 nm, mẫu trắng là *dung dịch acid hydrochloric* 0,1 M (TT).

Tính hàm lượng của cinnarizin,  $C_{26}H_{28}N_2$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 575 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cinnarizin ở bước sóng 253 nm.

**Bảo quản**

Trong lọ kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Kháng histamin ( $H_1$ ).

**Hàm lượng thường dùng**

15 mg, 25 mg.



**THUỐC NHỎ MẮT CIPROFLOXACIN*****Collyrium Ciprofloxacini***

Thuốc nhỏ mắt ciprofloxacin là dung dịch vô khuẩn của ciprofloxacin hydroclorid trong nước, có thể có thêm các tá dược thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ mắt" (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ciprofloxacin,  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

A. Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Methanol - dicloromethan - amoniac - acetonitril (40 : 40 : 20 : 10).*

*Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm thử trong nước để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 3 mg ciprofloxacin hydroclorid/ml.*

*Dung dịch đối chiếu: Dung dịch ciprofloxacin hydroclorid chuẩn trong nước có nồng độ 3 mg/ml.*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 3  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Đặt bản mỏng trong bình chứa amoniac (TT) trong 15 min. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều cao của bản sắc ký. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm và 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.*

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

**pH**

4,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp dung dịch acid phosphoric 0,025 M được điều chỉnh tới pH 3 bằng triethylamin (TT) và acetonitril (TT) (87 : 13).

*Dung dịch thử: Pha loãng chính xác một thể tích dung dịch chế phẩm tương đương với 6 mg ciprofloxacin tới vừa đủ 50,0 ml bằng pha động. Lắc đều, lọc.*

*Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng ciprofloxacin hydroclorid chuẩn hòa tan trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,14 mg/ml.*

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm  $\times$  4,6 mm), được nhồi pha tĩnh C (10  $\mu$ m), nhiệt độ cột: 30 °C  $\pm$  1 °C.

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

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

*Cách tiến hành:*

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

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

Tính hàm lượng của ciprofloxacin,  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ , có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử, và hàm lượng  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$  trong ciprofloxacin hydroclorid chuẩn.

1 mg ciprofloxacin hydroclorid,  $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl$ , tương đương 0,9010 mg ciprofloxacin,  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ .



**TCVN I-3:2017**

**Bảo quản**

Nơi mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm quinolon.

**Hàm lượng thường dùng**

Dung dịch 0,3 %.

**VIÊN NÉN CIPROFLOXACIN****Tabellae Ciprofloxacini**

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa ciprofloxacin hydroclorid.

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

Hàm lượng ciprofloxacin,  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng:* Silica gel GF<sub>254</sub>.

*Dung môi khai triển:* Methanol - dicloromethan - amoniac đậm đặc - acetonitril (40 : 40 : 20 : 10).

*Dung dịch thử:* Lắc một lượng bột viên tương ứng với 100 mg ciprofloxacin với 10 ml nước, lọc.

*Dung dịch đối chiếu:* Hòa tan một lượng ciprofloxacin hydroclorid chuẩn trong nước để được dung dịch có nồng độ ciprofloxacin 10 mg/ml.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Trước khi triển khai, để bản mỏng vào một bình có hơi amoniac (TT) trong 15 min. Sau đó triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô dung môi ngoài không khí 15 min, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm và 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml nước cất.

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Cách tiến hành:* Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc và pha loãng dịch lọc với nước đến nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 276 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng. Song song đo độ hấp thụ của dung dịch chuẩn ciprofloxacin hydroclorid ( $C_{17}H_{18}FN_3O_3.HCl$ ) trong nước có nồng độ tương đương. Tính hàm lượng ciprofloxacin,  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ , được hòa tan dựa theo hàm lượng của ciprofloxacin trong ciprofloxacin hydroclorid chuẩn.

1 mg ciprofloxacin hydroclorid,  $C_{17}H_{18}FN_3O_3.HCl$ , tương đương 0,9010 mg ciprofloxacin,  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ .

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 80 % (Q) ciprofloxacin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hỗn hợp dung dịch acid phosphoric 0,025 M được điều chỉnh đến pH 3,0 với triethylamin (TT) và acetonitril (TT) (87 : 13).

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 40 mg ciprofloxacin vào bình định mức 200 ml, thêm 150 ml pha động và lắc siêu âm 20 min. Pha loãng bằng pha động đến vạch, lắc đều.

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan một lượng ciprofloxacin hydroclorid chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ ciprofloxacin khoảng 0,2 mg/ml.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), nhồi pha tinh C (5 µm), cột Nucleosil 120-C18 là phù hợp.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 278 nm.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Nhiệt độ cột: 40 °C.

## **TCVN I-3:2017**

### **Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, hiệu lực của cột xác định trên pic chính có số đĩa lý thuyết không dưới 2500, hệ số đối xứng không lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của 6 lần tiêm nhắc lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 1,5 %.

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

Tính hàm lượng ciprofloxacin,  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ , có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của ciprofloxacin trong ciprofloxacin hydroclorid chuẩn.

1 mg ciprofloxacin hydroclorid,  $C_{17}H_{18}FN_3O_3.HCl$ , tương đương 0,9010 mg ciprofloxacin,  $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ .

### **Bảo quản**

Bao bì kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm quinolon.

### **Hàm lượng thường dùng**

250 mg, 500 mg, 750 mg.

**NANG CLARITHROMYCIN*****Capsulae Clarithromycini***

Là nang cứng chứa clarithromycin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng clarithromycin,  $C_{28}H_{39}NO_{13}$ , phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

**Nước**

Không được quá 6,0 %.

Cân chính xác khoảng 0,25 g bột thuốc, sấy trong chân không dưới áp suất 5 mmHg ở 110 °C trong 3 h (Phụ lục 9.6).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm natri acetat 0,1 M.

Dung dịch đệm natri acetat 0,1 M: Hòa tan 13,61 g natri acetat trihydrat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng acid acetic 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch chuẩn, và điều kiện sắc ký thực hiện như trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy 1 phần môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng một lượng chính xác dịch lọc với pha động để được dung dịch có nồng độ clarithromycin khoảng 125 µg/ml. Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng clarithromycin,  $C_{28}H_{39}NO_{13}$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp của methanol (TT) và dung dịch kalidihydrophosphat 0,067 M (65 : 35), điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric (TT). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch thử: Cân 20 nang thuốc, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 0,2 g clarithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 35 ml methanol (TT), lắc trong 30 min rồi thêm methanol (TT) tới định mức, để lắng. Lấy đúng 3,0 ml dịch ở trên thêm pha động vừa đủ 100,0 ml, trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng clarithromycin chuẩn pha trong methanol (TT), lắc, siêu âm nếu cần để có dung dịch gốc có nồng độ clarithromycin chuẩn chính xác khoảng 625 µg/ml. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng pha động, trộn đều.

Dung dịch phân giải: Pha hợp chất A chuẩn của clarithromycin (6,11-di-O-methylerythromycin A,  $C_{28}H_{37}NO_{13}$ ) trong methanol (TT) để được dung dịch có nồng độ khoảng 625 µg/ml. Lấy 10,0 ml dung dịch này và 10,0 ml dung dịch chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm pha động vừa đủ đến vạch và trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột duy trì ở khoảng 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại, đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

## **TCVN I-3:2017**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Triển khai sắc ký đối với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của clarithromycin khoảng 0,75 và của tạp chất A là 1,0. Độ phân giải giữa hai pic clarithromycin và tạp chất A phải không nhỏ hơn 2,0.

Triển khai sắc ký đối với dung dịch chuẩn, xác định trên pic clarithromycin, số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 750; hệ số đối xứng không nhỏ hơn 0,9 và không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Triển khai sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng clarithromycin,  $C_{35}H_{49}NO_{13}$ , có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{35}H_{49}NO_{13}$  trong clarithromycin chuẩn.

### **Bảo quản**

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

### **Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm macrolid.

### **Hàm lượng thường dùng**

250 mg, 500 mg.

**VIÊN NÉN CLARITHROMYCIN****Tabellae Clarithromycinii**

Là viên nén bao phim chứa clarithromycin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng clarithromycin,  $C_{38}H_{69}NO_{13}$ , phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

**Nước**

Không được quá 6,0 %.

Cân chính xác khoảng 0,25 g bột viên, sấy trong chân không dưới áp suất 5 mmHg ở 110 °C trong 3 h (Phụ lục 9.6).

**Độ hoà tan (Phụ lục 11.4)**

Môi trường hoà tan: 900 ml dung dịch đệm natri acetat 0,1 M.

Dung dịch đệm natri acetat 0,1 M: Hoà tan 13,61 g natri acetat trihydrat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng acid acetic 0,1 M (TT).

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch chuẩn và điều kiện sắc ký thực hiện như trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng dịch lọc với pha động để thu được dung dịch có nồng độ clarithromycin khoảng 125 µg/ml.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng clarithromycin,  $C_{38}H_{69}NO_{13}$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp của methanol (TT) và dung dịch kali dihydrophosphat 0,067 M (85 : 35), điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric (TT). Điều chỉnh tỷ lệ dung môi nếu cần.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,2 g clarithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 35 ml methanol (TT), lắc trong 30 min rồi thêm methanol (TT) vừa đủ, để lắng. Lấy 3,0 ml dịch ở trên thêm pha động vừa đủ 100,0 ml, trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng clarithromycin chuẩn pha trong methanol (TT), lắc, siêu âm nếu cần để có dung dịch gốc có nồng độ clarithromycin chuẩn chính xác khoảng 625 µg/ml. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng pha động, trộn đều.

Dung dịch phân giải: Pha tạp chất A chuẩn (6,11-di-O-methyl erythromycin A,  $C_{38}H_{71}NO_{13}$ ) của clarithromycin 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 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.

## TCVN I-3:2017

### *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 A là 1,0. Độ phân giải giữa pic của clarithromycin và tạp chất A phải không nhỏ hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, xác định trên pic clarithromycin, số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 750, hệ số đối xứng không nhỏ hơn 0,9 và không quá 2, 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,  $C_{33}H_{49}NO_{13}$ , trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử và hàm lượng  $C_{33}H_{49}NO_{13}$  trong clarithromycin chuẩn.

### **Bảo quản**

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

### **Loại thuốc**

Kháng sinh.

### **Hàm lượng thường dùng**

250 mg, 500 mg.

**NANG CLINDAMYCIN**  
**Capsulae Clindamycini**

Là nang cứng có chứa clindamycin hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng clindamycin,  $C_{18}H_{33}ClN_2O_6S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn

**Định tính**

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

B. Phải có phản ứng đặc trưng của ion clorid (Phụ lục 8.1).

**Nước**

Không được quá 7,0 %.

Dùng khoảng 1,00 g bột thuốc (Phụ lục 10.3).

**Độ hoà tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu giỏ quay.

*Môi trường hoà tan:* 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT).

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Cách tiến hành:* Thực hiện bằng 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 % lượng clindamycin,  $C_{18}H_{33}ClN_2O_6S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Methanol - dung dịch A (30 : 21).

*Dung dịch A:* Hoà tan 2,88 g amoni dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh tới pH 3,0 với dung dịch acid phosphoric 80 %.

*Dung dịch thử:* Cân thuốc trong 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong một nang, nghiền thành bột mịn, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg clindamycin hydroclorid chuyển vào bình định mức 25 ml, thêm 20 ml pha động, lắc siêu âm để hòa tan, thêm pha động tới vạch. Lắc đều và lọc.

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 50 mg clindamycin hydroclorid chuẩn hòa tan trong pha động vừa đủ 25,0 ml.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min

Thể tích tiêm: 10 μl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột phải không ít hơn 1300.

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



## **TCVN I-3:2017**

Tính hàm lượng clindamycin,  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ , có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$ , trong clindamycin hydroclorid chuẩn.

### **Bảo quản**

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

### **Loại thuốc**

Kháng sinh.

### **Hàm lượng thường dùng**

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

**NANG CLORAMPHENICOL****Capsulae Chloramphenicoli**

Là nang cứng chứa cloramphenicol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cloramphenicol,  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_6$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 0,1 g cloramphenicol, lắc với 10 ml *ethanol* (TT), lọc và bay hơi dịch lọc đến khô. Cần thu được dùng trong các phép thử sau:

A. Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - nước (90 : 10 : 1).*

*Dung dịch thử: Dung dịch 1 % cồn 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  $\mu$ l 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 cần thu được trong 2 ml *ethanol* 50 % (TT), thêm 4,5 ml *dung dịch acid sulfuric* 1 M (TT), 50 mg *kẽm bột* (TT) để yên 10 min, gạn lớp chất lỏng ở trên hoặc lọc nếu cần thiết. Làm lạnh dung dịch thu được trong nước đá, thêm 0,5 ml *dung dịch natri nitrit* 10 % (TT), sau 2 min thêm 1 g *ure* (TT), 1 ml *dung dịch 2-naphtol trong kiềm* (TT) và 2 ml *dung dịch natri hydroxyd* 10 M (TT), màu đỏ xuất hiện. Làm lại thí nghiệm này không có bột kẽm, dung dịch sẽ không có màu đỏ.

**Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu giỏ quay.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml *dung dịch acid hydrochloric* 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,  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_6$ , đã hòa tan trong mỗi nang theo A (1 %, 1 cm), lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cloramphenicol ở cực đại hấp thụ 278 nm.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 70 % (Q) lượng cloramphenicol,  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_6$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**2-Amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol**

*Phương pháp sắc ký lỏng* (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Dung dịch natri pentansulfonat* 0,21 % - *acetonitril* - *acid acetic băng* (85 : 15 : 1).

*Dung dịch thử:* Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang đã trộn đều và nghiền mịn tương ứng với khoảng 40 mg cloramphenicol hòa tan với 100 ml pha động, lắc 10 min để hòa tan, thêm pha động vừa đủ 200,0 ml, trộn đều và lọc.

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

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (10 cm  $\times$  4,6 mm), được nhồi pha tĩnh C (5  $\mu$ m) (Nucleosil C18 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 272 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

## TCVN I-3:2017

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

**Định lượng**

Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang. Trộn đều và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột thuốc tương ứng với 40 mg cloramphenicol, thêm 4 ml *ethanol* (TT), pha loãng với nước trong bình định mức 200 ml tới vạch. Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, lấy chính xác 10,0 ml dịch lọc pha loãng với nước vừa đủ 100,0 ml. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 278 nm trong cốc dày 1 cm, mẫu trắng là nước.

Tính hàm lượng cloramphenicol theo A (1 %, 1 cm), lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cloramphenicol ở cực đại 278 nm.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Kháng sinh.

**Hàm lượng thường dùng**

250 mg.

**BỘT PHA TIÊM CLORAMPHENICOL*****Chloramphenicoli pro Injectione***

Bột pha tiêm cloramphenicol là bột kết tinh vô khuẩn của cloramphenicol natri succinat đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chỉ pha với nước vô khuẩn để tiêm ngay trước khi dùng.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cloramphenicol,  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ , phải từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu trắng ngà.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Dung dịch acid acetic 2 M - methanol - cloroform (1 : 14 : 85).*

*Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột chế phẩm tương ứng với 50 mg cloramphenicol natri succinat trong 5 ml aceton (TT).*

*Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg cloramphenicol natri succinat chuẩn trong 5 ml aceton (TT).*

*Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan khoảng 50 mg cloramphenicol chuẩn trong 5 ml aceton (TT).*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có 2 vết chính tương ứng với 2 vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và vị trí của chúng phải khác với vị trí của vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).*

B. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 1 ml ethanol 50 % (TT). Thêm 3 ml dung dịch calci clorid 1 % và 50 mg kẽm bột (TT). Đun nóng trên nồi cách thủy 10 min, lọc dung dịch đang nóng, để nguội. Thêm 0,1 ml benzoyl clorid (TT) và lắc trong 1 min. Thêm 0,5 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT), 2 ml cloroform (TT) và lắc. Lọc nước có màu đỏ tím đến màu tía.

C. Có phản ứng đặc trưng của ion natri (Phụ lục 8.1).

**Giới hạn acid - kiềm**

Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 2,0 g cloramphenicol trong 10 ml nước không có carbon dioxide (TT). Dung dịch này có pH từ 6,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

**Cloramphenicol và cloramphenicol disuccinat dinatri**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Nước - methanol - dung dịch acid phosphoric 2 % (55 : 40 : 5).*

*Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột chế phẩm trong pha động để được dung dịch có nồng độ cloramphenicol 0,018 %.*

*Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch cloramphenicol disuccinat dinatri chuẩn 0,0005 % trong pha động.*

*Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch cloramphenicol chuẩn 0,0005 % trong pha động.*

*Dung dịch phân giải: Chứa 0,0005 % cloramphenicol disuccinat dinatri chuẩn và 0,0005 % cloramphenicol chuẩn và 0,025 % chế phẩm trong pha động.*

*Điều kiện sắc ký:*

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

*Cách tiến hành:*

## TCVN I-3:2017

Tiến hành sắc ký đối với các dung dịch trên. Phép thử chỉ có giá trị khi 2 pic trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải tương ứng với các pic trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2) được tách rõ ràng khỏi các pic tương ứng với hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử. Điều chỉnh nồng độ methanol trong pha động để đạt yêu cầu trên, nếu cần.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với cloramphenicol và cloramphenicol disuclnat dinatri không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) và (1) tương ứng (2 % cho mỗi tạp chất).

### Nước

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,5 g chế phẩm.

### Nội độc tố vi khuẩn

Tiến hành theo Phép thử nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2).

Hòa tan một lượng chế phẩm trong nước BET để thu được dung dịch có nồng độ 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 2,0 đơn vị trong 1 ml. Giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

### Định lượng

Cân nhanh thuốc trong 10 đơn vị chế phẩm, tính khối lượng trung bình. Trộn đều nhanh, cân một lượng bột chế phẩm tương ứng khoảng 0,200 g cloramphenicol hòa tan trong nước vừa đủ 500,0 ml. Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch trên pha loãng với nước thành 100,0 ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 276 nm, dùng nước làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng cloramphenicol,  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_6$ , trong một đơn vị chế phẩm theo A (1 %, 1 cm). Lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cloramphenicol ở bước sóng 276 nm.

### Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Kháng sinh.

### Hàm lượng thường dùng

1000 mg, tính theo cloramphenicol.

**THUỐC NHỎ MẮT CLORAMPHENICOL*****Collyrium Chloramphenicol***

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,  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_6$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong suốt, không màu.

**Định tính**

Lấy một thể tích dung dịch chứa khoảng 50 mg cloramphenicol vào bình lắng gạn, thêm 15 ml nước. Chiết 4 lần, mỗi lần 25 ml ether (TT). Gộp các dịch chiết rồi để bay hơi đến khô. Cẩn thu được làm các phép thử sau:

A. Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - nước (90 : 10 : 1).*

*Dung dịch thử: Dung dịch 1 % cồn 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  $\mu$ l 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 cồn 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-naphтол trong kiềm (TT) và 2 ml dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT), màu đỏ xuất hiện. Làm lại thí nghiệm này không có bột kẽm, dung dịch sẽ không có màu đỏ.

**pH**

Từ 7,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

**2-Amino-1-(4-nitrophenyl)propan-1,3-diol**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Dung dịch natri pentansulfonat 0,21 % - acetonitril - acid acetic băng (85 : 15 : 1).*

*Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có chứa cloramphenicol 0,050 %.*

*Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 2-amino-1-(4-nitro-phenyl)propan-1,3-diol chuẩn 0,0040 % trong pha động.*

*Điều kiện sắc ký:*

*Cột kích thước (10 cm  $\times$  4,6 mm), được nhồi pha tĩnh C (5  $\mu$ m) (Cột Nucleosil C18 là thích hợp).*

*Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 272 nm.*

*Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.*

*Thể tích tiêm: 10  $\mu$ l.*

*Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

## TCVN I-3:2017

### Định lượng

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm có chứa 20 mg cloramphenicol và pha loãng với nước thành 200,0 ml. Lấy 10,0 ml dung dịch này cho vào bình định mức 100 ml, thêm nước vừa đủ đến vạch. Lắc kỹ và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 278 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng. Tính hàm lượng của cloramphenicol,  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_6$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 297 là giá trị (1 %, 1 cm) của cloramphenicol ở cực đại 278 nm.

### Bảo quản

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

### Loại thuốc

Kháng sinh.

### Hàm lượng thường dùng

0,4 %, 0,5 %.

**VIÊN NÉN CLORAMPHENICOL*****Tabellae Chloramphenicoll***

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,  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_6$ , 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. Cân thu được dùng trong các phép thử sau:

A. Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - nước (90 : 10 : 1).*

*Dung dịch thử: Dung dịch 1 % cân 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  $\mu$ l 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 cân thu được trong 2 ml *ethanol* 50 % (TT), thêm 4,5 ml *dung dịch acid sulfuric* 1 M (TT), 50 mg *kẽm bột* (TT) để yên 10 min, gạn lớp chất lỏng ở trên hoặc lọc nếu cần thiết. Làm lạnh dung dịch thu được trong nước đá, thêm 0,5 ml *dung dịch natri nitrit* 10 % (TT), sau 2 min thêm 1 g *ure* (TT), 1 ml *dung dịch 2-naphtol trong kiềm* (TT) và 2 ml *dung dịch natri hydroxyd* 10 M (TT), màu đỏ xuất hiện. Làm lại thí nghiệm này không có bột kẽm, dung dịch sẽ không có màu đỏ.

**Độ hòa tan**

*Thiết bị: Kiểu giỏ quay.*

*Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 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,  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_6$ , đã hòa tan trong mỗi nang theo A (1 %, 1 cm), lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cloramphenicol ở cực đại hấp thụ 278 nm.*

*Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng cloramphenicol,  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_6$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.*

**2-Amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol**

*Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).*

*Pha động: Dung dịch natri pentansulfonat 0,21 % - acetonitril - acid acetic băng (85 : 15 : 1).*

*Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 40 mg cloramphenicol, hòa tan với 100 ml pha động, lắc 10 min để hòa tan, thêm pha động vừa đủ 200,0 ml, trộn đều và lọc.*

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

*Điều kiện sắc ký:*

*Cột kích thước (10 cm x 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh C (5  $\mu$ m) (Nucleosil C18 là thích hợp).*

*Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 272 nm.*

*Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.*



## TCVN I-3:2017

Thể tích tiêm: 20 µl.

### Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với 2-amino-1-(4-nitrophenyl) propan-1,3-diol không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

### Định lượng

Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1).

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 40 mg cloramphenicol, thêm 4 ml *ethanol* (TT), pha loãng với *nước* trong bình định mức 200 ml tới vạch. Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, lấy chính xác 10,0 ml dịch lọc pha loãng với *nước* vừa đủ 100,0 ml. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 278 nm trong cốc dày 1cm, mẫu trắng là *nước*. Tính hàm lượng cloramphenicol theo A (1 %, 1 cm), lấy 297 là giá trị A (1 %, 1 cm) của cloramphenicol ở cực đại 278 nm.

### Bảo quản

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

### Loại thuốc

Kháng sinh.

### Hàm lượng thường dùng

250 mg.

**VIÊN NÉN CLOROQUIN PHOSPHAT*****Tabellae Chloroquini phosphatis***

Là viên nén chứa cloroquin phosphat.

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

Hàm lượng cloroquin phosphat,  $C_{18}H_{28}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ , từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 15 mg cloroquin phosphat trong 100 ml nước, trộn đều và lọc. Pha loãng 5 ml dịch lọc thành 100 ml với nước. Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ của dung dịch cloroquin phosphat chuẩn có nồng độ tương đương, được chuẩn bị bằng cách hòa tan một lượng thích hợp cloroquin phosphat chuẩn trong nước và đo đồng thời. Tỷ số độ hấp thụ  $A_{343}/A_{329}$  phải từ 1,00 đến 1,15.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 20 mg cloroquin phosphat với 20 ml nước, lọc. Thêm 5 ml dung dịch acid picric 1 % (TT), có tua màu vàng. Lọc hút chân không qua màng lọc 0,45  $\mu$ m và rửa tua với nước đến khi nước rửa không màu. Làm khô tua trong bình hút ẩm có chứa silica gel. Tua thu được phải có điểm chảy (Phụ lục 6.7) từ 205 °C đến 210 °C.

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

D. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g cloroquin phosphat, thêm 25 ml nước, lắc, lọc. Thêm vào dịch lọc 2,5 ml dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT) và chiết 3 lần, mỗi lần với 10 ml ether (TT). Lợp nước, sau khi trung tính bằng dung dịch acid nitric loãng (TT), cho phản ứng của phosphat (Phụ lục 8.1).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cách khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml nước.

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:* Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc với nước để thu được dung dịch có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ của dung dịch thử ở bước sóng cực đại khoảng 343 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. So sánh với dung dịch cloroquin phosphat chuẩn có cùng nồng độ pha trong nước.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 75 % lượng cloroquin phosphat,  $C_{18}H_{28}ClN_3 \cdot 2H_3PO_4$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Tạp chất liên quan**

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

*Bản mỏng:* Silica gel GF<sub>254</sub>.

*Dung môi khai triển:* Cloroform - cyclohexan - diethylamin (50 : 40 : 10).

*Dung dịch thử:* Lấy một lượng bột viên có chứa 1 g cloroquin phosphat, thêm 20 ml nước, lắc 30 min, ly tâm và dùng lớp chất lỏng ở trên, nếu cần thì lọc qua phễu thủy tinh xốp.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Pha loãng 1 ml dung dịch thử với nước thành 100 ml.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Pha loãng 25 ml dung dịch đối chiếu (1) với nước thành 50 ml.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 12 cm, lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí và quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và không có quá một vết đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch đệm - methanol (78 : 22).

Dung dịch đệm: Hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat(TT) trong 2 lít nước. Thêm 2,0 ml acid perchloric (TT), trộn đều và điều chỉnh tới pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch cloroquin phosphat chuẩn 0,015 % trong nước.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 15 mg cloroquin phosphat chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml nước, lắc siêu âm trong 20 min, bổ sung nước đến định mức. Lắc đều, lọc.

Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa cloroquin phosphat chuẩn 0,015 % và amodiaquin hydrochlorid chuẩn 0,015 % trong nước.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 224 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Thời gian lưu tương đối của cloroquin phosphat là 1 và amodiaquin là 1,3; độ phân giải giữa amodiaquin và cloroquin phosphat không nhỏ hơn 1,5; hệ số đối xứng của cả hai pic không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cloroquin phosphat,  $C_{18}H_{28}ClN_5 \cdot 2H_3PO_4$ , trong viên dựa vào diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{18}H_{28}ClN_5 \cdot 2H_3PO_4$  của cloroquin phosphat chuẩn.

**Bảo quản**

Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Chống sốt rét.

**Hàm lượng thường dùng**

50 mg, 500 mg.

**VIÊN NÉN CLORPHENIRAMIN*****Tabellae Chlorpheniramini***

Là viên nén chứa clorpheniramin maleat.

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

Hàm lượng clorpheniramin maleat,  $C_{18}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Dung dịch acid acetic 1 M - methanol - ethyl acetat (20 : 30 : 50)*

*Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 5 mg clorpheniramin maleat với cloroform (TT), lọc, bay hơi dịch lọc đến khô. Hòa tan cần trong 1 ml cloroform (TT).*

*Dung dịch đối chiếu: Dung dịch clorpheniramin maleat chuẩn 0,5 % trong cloroform (TT).*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản sắc ký ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Phun thuốc thử kali iodobismuthat loãng (TT) lên bản sắc ký. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.*

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

**Tạp chất liên quan**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Diethylamin - cloroform - cyclohexan (10 : 40 : 50)*

*Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 50 mg clorpheniramin maleat với cloroform (TT), lọc, bay hơi dịch lọc đến khô. Hòa tan cần trong 1 ml cloroform (TT).*

*Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử với cloroform (TT) thành 500 thể tích.*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm. Lấy bản sắc ký ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %). Bỏ qua các vết tại điểm xuất phát.*

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị: Kiểu cách khuấy.*

*Môi trường hòa tan: Pha loãng 2,5 ml dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT) với nước thành 250 ml.*

*Tốc độ quay: 50 r/min.*

*Thời gian: 45 min.*

*Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Đo độ hấp thụ của dịch lọc thu được ở bước sóng 264 nm. Tính lượng clorpheniramin maleat đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm), lấy 217 là giá trị A (1 %, 1 cm) của clorpheniramin maleat ở bước sóng 264 nm.*

*Yêu cầu: Không ít hơn 75 % lượng clorpheniramin maleat,  $C_{18}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.*

## TCVN 1-3:2017

**Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)**

**Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)**

Dung dịch chuẩn và điều kiện sắc ký như phần Định lượng.

**Dung dịch thử:** Lấy một viên cho vào bình định mức dung tích 25 ml nếu là viên có hàm lượng 2 mg hoặc bình định mức dung tích 50 ml nếu là viên có hàm lượng 4 mg, thêm 20 ml pha động, lắc đến khi viên rã hoàn toàn, thêm pha động đến vạch, lắc kỹ và lọc.

**Định lượng**

**Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).**

**Dung dịch đệm:** Hòa tan 11,5 g amoni dihydrophosphat (TT) trong nước, thêm 1 ml acid phosphoric (TT) và pha loãng với nước thành 1000 ml.

**Pha động:** Acetonitril - dung dịch đệm (20 : 80). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng clorpheniramin maleat chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,08 mg/ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 4 mg clorpheniramin maleat vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động và lắc siêu âm khoảng 10 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch và trộn đều. Lọc.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh C (10 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 262 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Thứ tự rửa giải lần lượt là acid maleic, clorpheniramin. Phép thử chỉ có giá trị khi số đĩa lý thuyết tính trên pic clorpheniramin không nhỏ hơn 4000.

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

Tính hàm lượng, clorpheniraminmaleat,  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , có trong viên dựa vào diện tích pic clorpheniramin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$  trong clorpheniramin maleat chuẩn.

**Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Kháng histamin.

**Hàm lượng thường dùng**

2 mg, 4 mg.

**THUỐC TIÊM CLORPROMAZIN HYDROCLORID*****Infectio Chlorpromazini hydrochloridi***

Là dung dịch vô khuẩn của clorpromazin hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng clorpromazin hydroclorid,  $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu hoặc gần như không màu.

**Định tính**

A. Lấy một thể tích thuốc tiêm tương ứng với 0,1 g clorpromazin hydroclorid, thêm 20 ml nước và 2 ml dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT). Lắc đều và chiết với 25 ml ether (TT). Rửa lớp ether 2 lần, mỗi lần với 5 ml nước. Lọc dịch chiết ether qua natri sulfat khan (TT), bay hơi dịch chiết ether. Hòa cần thu được trong 1 ml cloroform (TT). Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của dung dịch thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của clorpromazin.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử (trong phần Định lượng) ở khoảng bước sóng từ 220 đến 340 nm phải có 2 cực đại hấp thụ ở 254 nm và 306 nm.

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

**pH**

Từ 4,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Cyclohexan - acetone - diethylamin (80 : 10 : 10).*

*Dung dịch thử:* Pha loãng một thể tích thích hợp thuốc tiêm, nếu cần, với hỗn hợp methanol - diethylamin (95 : 5) để được dung dịch chứa clorpromazin hydroclorid 0,5 %.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 20 thể tích bằng hỗn hợp methanol - diethylamin (95 : 5).

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

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ một vết phụ nào ngoài vết chính không được có màu đậm hơn màu của vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) và không có quá 1 vết phụ có màu đậm hơn màu của vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2).

**Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)**

Không được quá 6,9 EU trong 1 mg clorpromazin hydroclorid.

**Định lượng**

Tiến hành phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng.

Hòa loãng một thể tích thích hợp thuốc tiêm trong dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) để được dung dịch có nồng độ clorpromazin hydroclorid khoảng 0,0005 %. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 254 nm, dùng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng clorpromazin hydroclorid,  $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$ , trong chế phẩm theo A (1 %, 1 cm). Lấy 915 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 254 nm.

**Bảo quản**

Để nơi mát, tránh ánh sáng.

**TCVN I-3:2017**

**Loại thuốc**

Thuốc chống loạn thần, chống nôn, chống rối loạn vận động.

**Hàm lượng thường dùng**

25 mg/ml.

**VIÊN NÉN CLORPROMAZIN HYDROCLORID*****Tabellae Chlorpromazini hydrochloridi***

Là viên nén bao chứa clorpromazin hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng clorpromazin hydroclorid,  $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$ , từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.**

**Định tính**

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

B. Phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử (trong phần Định lượng) ở khoảng bước sóng từ 220 đến 340 nm phải có 2 cực đại hấp thụ ở 254 nm và 306 nm.

C. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 25 mg clorpromazin hydroclorid với 25 ml nước. Lọc, dịch lọc cho phản ứng của ion clorid (Phụ lục 8.1).

**Tạp chất liên quan**

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

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

**Bản mỏng:** *Silica gel GF<sub>254</sub>*.

**Dung môi khai triển:** Cyclohexan - aceton - diethylamin (80 : 10 : 10).

**Dung dịch thử:** Lắc một lượng bột viên đã nghiền nhỏ tương ứng với 0,1 g clorpromazin hydroclorid với 10 ml hỗn hợp methanol - diethylamin (95 : 5), lọc.

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

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất cứ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử (không kể vết còn lại ở điểm xuất phát) không được đậm màu hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường hòa tan:** 900 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

**Tốc độ quay:** 50 r/min.

**Thời gian:** 45 min.

**Cách tiến hành:** Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc và pha loãng một thể tích thích hợp dịch lọc với dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) để được dung dịch có nồng độ clorpromazin hydroclorid khoảng 0,0005 %. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 254 nm, dùng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng clorpromazin hydroclorid,  $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$ , được hòa tan, lấy 915 là giá trị A (1 %, 1 cm) của clorpromazin hydroclorid trong môi trường hòa tan ở cực đại hấp thụ 254 nm.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 70 % (Q) lượng clorpromazin hydroclorid,  $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

Thực hiện trong điều kiện tránh ánh sáng.



## TCVN I-3:2017

Cân 20 viên, loại bỏ lớp vỏ bao nếu cần, tính khối lượng trung bình của viên, nghiền mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 25 mg clorpromazin hydroclorid cho vào bình định mức 250 ml. Thêm khoảng 150 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, lắc khoảng 15 min, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đến vạch, trộn đều. Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, hút chính xác 5 ml dịch lọc, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vừa đủ 100,0 ml. Đo ngay độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch này ở bước sóng cực đại 254 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

Tính hàm lượng clorpromazin hydroclorid,  $C_{17}H_{19}ClN_2S.HCl$ , trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 915 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại hấp thụ 254 nm.

### **Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Thuốc chống loạn thần, chống nôn, chống rối loạn vận động.

### **Hàm lượng thường dùng**

10 mg và 25 mg.

**VIÊN NÉN ĐẶT ÂM ĐẠO CLOTRIMAZOL*****Tabellae vaginalis 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 GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Amoniac - propanol - toluen (0,5 : 10 : 90).*

*Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g clotrimazol với 10 ml ethanol (TT), lọc.*

*Dung dịch đối chiếu: Dung dịch clotrimazol chuẩn 1 % trong ethanol (TT).*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, kích thước và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.*

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Hỗn hợp 30 thể tích dung dịch acid phosphoric 0,02 M và 70 thể tích methanol (TT), điều chỉnh đến pH 7,5 với dung dịch triethylamin 10 % trong methanol.*

*Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg clotrimazol chuẩn, hòa tan với 70 ml methanol (TT) và thêm dung dịch acid phosphoric 0,02 M vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng chính xác 1 thể tích dung dịch này thành 5 thể tích với một hỗn hợp gồm 70 thể tích methanol (TT) và 30 thể tích dung dịch acid phosphoric 0,02 M.*

*Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên có chứa khoảng 0,1 g clotrimazol, thêm 50 ml methanol (TT), lắc 20 min, pha loãng thành 250 ml với methanol (TT). Lọc, lấy 10,0 ml dịch lọc, thêm 60 ml methanol (TT) và thêm dung dịch acid phosphoric 0,02 M vừa đủ 100,0 ml, lọc.*

*Điều kiện sắc ký :*

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

*Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.*

*Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.*

*Thể tích tiêm: 20 µl.*

*Cách tiến hành:*

*Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 2500.*

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

*Tính hàm lượng clotrimazol,  $C_{22}H_{17}ClN_2$ , có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{22}H_{17}ClN_2$  trong clotrimazol chuẩn.*

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc chống nấm tại chỗ, phổ rộng.

**TCVN 1-3:2017**

**Hàm lượng thường dùng  
100 mg và 500 mg.**

**KEM CLOTRIMAZOL*****Cremeris clotrimazoli***

Là kem bôi da có chứa clotrimazol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc" (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng clotrimazol,  $C_{22}H_{17}ClN_2$ , 90,0 % đến 110 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Kem mịn màu trắng sữa, đồng nhất, hầu như không mùi.

**Định tính**

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

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Lây ether ethylic (TT) cho vào trong bình sắc ký. Sau đó, đặt cốc thủy tinh đựng sẵn 25 ml amoniac 13,5 M (TT) vào trong bình sắc ký trên, đậy kín, để bão hòa dung môi.*

*Dung dịch thử: Lắc một lượng chế phẩm có chứa khoảng 20 mg clotrimazol với 20 ml ethanol (TT). Đặt trên bếp cách thủy cho chế phẩm chảy lỏng, khuấy kỹ để hòa tan hoàn chất. Sau đó đặt vào nước đá trong khoảng 20 min. Lọc lấy dung dịch trong.*

*Dung dịch đối chiếu: Dung dịch clotrimazol chuẩn 0,1 % trong ethanol (TT).*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi một dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 254 nm hoặc phun thuốc thử Dragendorff (TT). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, kích thước và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.*

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Methanol - dung dịch dikali hydrophosphat 0,44 % (70 : 30) (Thay đổi tỷ lệ nếu cần).*

*Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 30 mg clotrimazol chuẩn, hòa tan trong ethanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.*

*Dung dịch thử: Cân chính một lượng chế phẩm có chứa khoảng 30 mg clotrimazol vào cốc, thêm 25 ml ethanol (TT), đặt trên bếp cách thủy khuấy cho tan, để lạnh trong nước đá ít nhất 30 min. Gạn và lọc qua giấy lọc đã thấm ướt bằng ethanol (TT). Tiếp tục chiết như trên 2 lần nữa, mỗi lần 10 ml ethanol (TT). Rửa cốc và giấy lọc bằng ethanol (TT). Tập trung các dịch lọc và dịch rửa, thêm ethanol (TT) cho vừa đủ 50 ml.*

*Điều kiện sắc ký:*

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

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

*Tốc độ dòng: 1,0 đến 1,5 ml/min.*

*Thể tích tiêm: 20 µl.*

*Cách tiến hành*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 2500. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic clotrimazol trong 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng clotrimazol,  $C_{22}H_{17}ClN_2$ , có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{22}H_{17}ClN_2$  trong clotrimazol chuẩn.

## **TCVN 1-3:2017**

### **Bảo quản**

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

### **Loại thuốc**

Thuốc chống nấm tại chỗ, phổ rộng.

### **Hàm lượng thường dùng**

1 % , 3 %.

**NANG CLOXACILIN**  
**Capsulae Cloxacillini**

Là nang cứng chứa cloxacilin natri.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau.

Hàm lượng cloxacilin,  $C_{15}H_{18}ClN_2O_5S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

B. Hòa tan khoảng 50 mg chế phẩm trong 2 ml nước, lọc. Acid hóa dịch lọc bằng dung dịch acid acetic loãng (TT), thêm 1 ml dung dịch magnesi uranyl acetat (TT), cọ thành ống nghiệm bằng một đũa thủy tinh nếu cần, sẽ cho tủa kết tinh vàng.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

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

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

Pha loãng dịch lọc bằng pha động để thu được dung dịch thử có nồng độ cloxacilin 0,01 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn, dung dịch thử. Tính hàm lượng cloxacilin đã hòa tan dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng cloxacilin trong cloxacilin natri chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng cloxacilin,  $C_{15}H_{18}ClN_2O_5S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Nước**

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Pha dung dịch kali dihydrophosphat (TT) 0,02 M trong nước, điều chỉnh đến pH 6,6 bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).

Pha động: Dung dịch đệm - acetonitril (70 : 30).

Dung dịch chuẩn: Pha cloxacilin natri chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ cloxacilin 0,01 %.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, xác định khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg cloxacilin vào bình định mức 200 ml, thêm 150 ml pha động, lắc để hòa tan và thêm pha động vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc và bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 25,0 ml bằng pha động, trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

## **TCVN I-3:2017**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng cloxacilin,  $C_{15}H_{18}ClN_3O_2S$ , có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng cloxacilin trong cloxacilin natri chuẩn.

### **Bảo quản**

Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín. Để nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C.

### **Loại thuốc**

Kháng sinh.

### **Hàm lượng thường dùng**

250 mg; 500 mg.

**VIÊN NÉN COTRIMOXAZOL****Tabellae Cotrimoxazoli**

Viên nén cotrimoxazol là viên nén chứa trimethoprim và sulfamethoxazol theo tỷ lệ 1 : 5 theo khối lượng.

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

Hàm lượng trimethoprim,  $C_{14}H_{18}N_4O_3$ , từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng sulfamethoxazol,  $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ , từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

**Bản mỏng:** *Silica gel G*.

**Dung môi khai triển:** *Cloroform - methanol - dimethylformamid (100 : 10 : 5)*.

**Dung dịch thử:** Lắc một lượng bột viên tương đương 0,4 g sulfamethoxazol với 20 ml *methanol (TT)* và lọc.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Dung dịch sulfamethoxazol chuẩn 2 % trong *methanol (TT)*.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Dung dịch trimethoprim chuẩn 0,4 % trong *methanol (TT)*.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để khô bản mỏng ở nhiệt độ phòng và phun *thuốc thử kali iodobismuthat loãng (TT)*. Nếu chưa quan sát được các vết sắc ký, sấy bản mỏng ở 100 °C trong 5 đến 10 min. Trên sắc ký đồ, dung dịch thử cho hai vết chính, một vết tương ứng với vết thu được từ dung dịch đối chiếu (1) và vết kia tương ứng với vết thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

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

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Môi trường hòa tan:** 900 ml *acid hydrochloric 0,1 M(TT)*.

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Tốc độ quay:** 75 r/min.

**Thời gian:** 60 min.

**Cách tiến hành:** Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với pha động (nếu cần). Tiến hành định lượng trimethoprim và sulfamethoxazol hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký và dung dịch chuẩn như phần Định lượng.

**Yêu cầu:**

Không ít hơn 70 % lượng sulfamethoxazol,  $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Không ít hơn 70 % lượng trimethoprim,  $C_{14}H_{18}N_4O_3$ , 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:** Trộn 1400 ml *nước*, 400 ml *acetonitril(TT)* và 2,0 ml *triethylamin (TT)* trong một bình dung tích 2000 ml. Để cân bằng ở nhiệt độ phòng, điều chỉnh đến pH = 5,9  $\pm$  0,1 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (TT)* hoặc *dung dịch acid acetic 1% (TT)*, thêm *nước* vừa đủ 2000 ml, lắc đều.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng chính xác trimethoprim chuẩn và sulfamethoxazol chuẩn trong *methanol (TT)* để thu được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ lần lượt là 0,32 mg/ml và 1,6 mg/ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch chuẩn gốc thành 50,0 ml bằng pha động, lắc đều để thu được dung dịch chuẩn có nồng độ trimethoprim và sulfamethoxazol lần lượt là 0,032 mg/ml và 0,16 mg/ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 160 mg sulfamethoxazol vào bình định mức 100 ml. Thêm



## TCVN I-3:2017

50 ml *methanol* (TT), siêu âm khoảng 5 min. Để cân bằng ở nhiệt độ phòng, thêm *methanol* (TT) đến vạch, lắc đều, lọc. Hút 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml, thêm pha động đến vạch, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45  $\mu\text{m}$ .

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm  $\times$  4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3  $\mu\text{m}$  đến 10  $\mu\text{m}$ ).

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu\text{l}$ .

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, thứ tự rửa giải lần lượt là trimethoprim rồi đến sulfamethoxazol; hệ số phân giải giữa trimethoprim và sulfamethoxazol không nhỏ hơn 5,0; hệ số đối xứng của các pic trimethoprim và sulfamethoxazol không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trimethoprim và sulfamethoxazol từ các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng trimethoprim,  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$  và sulfamethoxazol,  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$  của trimethoprim chuẩn và  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  của sulfamethoxazol chuẩn.

### **Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Kháng sinh.

### **Hàm lượng thường dùng**

80 mg trimethoprim và 400 mg sulfamethoxazol.

**THUỐC TIÊM CYANOCOBALAMIN**  
*Injectio Cyanocobalaminii*

Thuốc tiêm vitamin B<sub>12</sub>.

Là dung dịch vô khuẩn của cyanocobalamin trong nước để pha thuốc tiêm, có thể chứa một số chất ổn định.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng cyanocobalamin, C<sub>63</sub>H<sub>88</sub>CoN<sub>14</sub>O<sub>14</sub>P, từ 95,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, màu từ hồng đến đỏ.

**Định tính**

Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử có các hấp thụ cực đại ở 278 nm, 361 nm và ở khoảng 547 đến 559 nm. Tỷ số độ hấp thụ ở cực đại 361 nm so với độ hấp thụ ở cực đại khoảng 547nm đến 559 nm từ 3,15 đến 3,45. Tỷ số độ hấp thụ ở cực đại 361 nm so với độ hấp thụ ở cực đại 278 nm từ 1,70 đến 1,90.

**pH**

Từ 4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

**Nội độc tố vi khuẩn**

Không được quá 0,4 EU/μg cyanocobalamin (Phụ lục 13.2).

**Định lượng**

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm, pha loãng với nước để thu được dung dịch có nồng độ cyanocobalamin khoảng 25 μg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 361 nm, trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là nước.

Tính hàm lượng cyanocobalamin, C<sub>63</sub>H<sub>88</sub>CoN<sub>14</sub>O<sub>14</sub>P, trong thuốc tiêm theo A (1 %; 1 cm). Lấy 207 là giá trị A (1 %; 1 cm) ở bước sóng 361 nm.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Vitamin.

**Hàm lượng thường dùng**

200 μg/ml; 500 μg/ml.



**VIÊN NÉN CYPROHEPTADIN HYDROCLORID*****Tabellae Cyproheptadini hydrochloridi***

Là viên nén chứa cyproheptadin hydroclorid.

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

Hàm lượng cyproheptadin hydroclorid,  $C_{21}H_{21}N.HCl$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg cyproheptadin hydroclorid khan, thêm 10 ml nước và 2,5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT). Chiết với 10 ml dicloromethan (TT), lọc qua natri sulfat khan (TT) đã được làm ẩm bằng dicloromethan (TT). Bốc hơi dịch lọc đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của cyproheptadin hoặc với phổ hồng ngoại của cyproheptadin hydroclorid chuẩn tiến hành song song trong cùng điều kiện.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3).

C. Chiết một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg cyproheptadin hydroclorid khan trong 7 ml nước, lọc, thêm vào dịch lọc 0,3 ml dung dịch amoniac 5 M (TT), lọc một lần nữa. Dịch lọc thu được phải cho phản ứng A của ion clorid (Phụ lục 8.1).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

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

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng bằng môi trường hòa tan nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở cực đại 285 nm, dùng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tiến hành so sánh với độ hấp thụ của dung dịch cyproheptadin hydroclorid đối chiếu có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 80 % (Q) lượng cyproheptadin hydroclorid,  $C_{21}H_{21}N.HCl$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Tạp chất liên quan**

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

*Bản mỏng:* Silica gel 60.

*Dung môi khai triển:* Methanol - dicloromethan (10 : 90).

*Dung dịch thử (1):* Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với 50 mg cyproheptadin hydroclorid khan trong 5 ml dung môi khai triển, lắc trên máy lắc trong 10 min, lọc.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Dung dịch dibenzocycloheptan chuẩn 0,002 % trong dung môi khai triển.

*Dung dịch thử (2):* Lấy 1 thể tích dung dịch thử (1) pha loãng thành 10 thể tích với dung môi khai triển.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Lấy 1 thể tích dung dịch thử (1) pha loãng thành 100 thể tích với dung môi khai triển. Pha loãng tiếp 10 lần với dung môi khai triển.

*Dung dịch đối chiếu (3):* Dung dịch cyproheptadin hydroclorid chuẩn 0,1 % trong dung môi khai triển.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Phun dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT). Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 30 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Bất kỳ vết nào tương ứng với dibenzocycloheptan trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1) không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %). Bất kỳ vết phụ nào

## TCVN I-3:2017

khác trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1) không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

### Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1,5 mg cyproheptadin hydroclorid khan trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lọc nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch này ở bước sóng cực đại 286 nm. Tính hàm lượng cyproheptadin hydroclorid,  $C_{21}H_{21}N.HCl$ , trong chế phẩm theo A (1 %, 1 cm). Lấy 355 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 286 nm.

### Bảo quản

Trong bao bì kín.

### Loại thuốc

Thuốc kháng histamin  $H_1$ .

### Hàm lượng thường dùng

4 mg.

**THUỐC TIÊM DEXAMETHASON*****Injectio Dexamethasoni***

Là dung dịch vô khuẩn của dexamethason natri phosphat trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm có thể chứa các chất ổn định.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau:

**Hàm lượng dexamethason phosphat,  $C_{22}H_{30}FO_6P$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.**

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

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

**Bản mỏng:** *Silica gel F<sub>254</sub>*.

**Dung môi khai triển:** *Butanol - acid acetic băng - nước (60 : 20 : 20)*.

**Dung dịch thử:** Pha loãng dung dịch chế phẩm, nếu cần, với *methanol (TT)* để được dung dịch có nồng độ dexamethason phosphat 0,1 % trong *methanol (TT)*.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Dung dịch dexamethason phosphat 0,1 % trong *methanol (TT)*.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Dung dịch chứa dexamethason phosphat 0,1 % và prednisolon natri phosphat 0,1 % trong *methanol (TT)*.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min, phun lên bản mỏng còn đang nóng dung dịch *acid sulfuric trong ethanol (TT)* và sấy ở 120 °C trong 10 min. Để nguội, quan sát bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải tương ứng với vết của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, kích thước, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại 365 nm. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 2 vết, tuy nhiên 2 vết này có thể không tách nhau hoàn toàn.

**B. Trong phần Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải có một pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic dexamethason natri phosphat trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.**

**pH**

Từ 7,0 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

**Nội độc tố vi khuẩn**

Tiến hành theo chuyên luận "Phép thử nội độc tố vi khuẩn" (Phụ lục 13.2).

Không được quá 31,3 EU/mg dexamethason phosphat.

**Định lượng**

**Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).**

**Pha động:** Dung dịch *kali dihydro phosphat 0,01 M* trong hỗn hợp đồng lượng của *methanol (TT)* với nước.

**Dung dịch chuẩn (được pha chế ngay khi dùng):** Dung dịch dexamethason natri phosphat chuẩn trong pha động có nồng độ chính xác khoảng 80  $\mu$ g/ml, tính theo dexamethason phosphat.

**Dung dịch thử:** Lấy chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 8 mg dexamethason phosphat pha loãng thành 100 ml bằng pha động và trộn đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm x 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5  $\mu$ m), cột Lichrosorb RP 18 là thích hợp.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,6 ml/min.

## TCVN I-3:2017

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

*Cách tiến hành:*

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

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

Tính hàm lượng dexamethason phosphat,  $C_{22}H_{30}FO_9P$ , trong 1 ml chế phẩm dựa vào các diện tích pic dexamethason natri phosphat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của dexamethason phosphat,  $C_{22}H_{30}FO_9P$ , trong dexamethason natri phosphat chuẩn.

Lấy 472,45/516,41 là hệ số chuyển đổi từ dexamethason natri phosphat sang dexamethason phosphat.

**Bảo quản**

Để nơi mát, trong điều kiện tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Glucocorticoid.

**Hàm lượng thường dùng**

4 mg/2 ml và 4 mg/1 ml (tính theo dexamethason phosphat).

## VIÊN NÉN DEXAMETHASON

### Tabellae Dexamethasoni

Là viên nén chứa dexamethason.

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

Hàm lượng của dexamethason,  $C_{22}H_{29}FO_5$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Định tính

Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng khoảng 20 mg dexamethason với 5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), thêm 50 ml dicloromethan (TT) và lắc siêu âm trong 20 min, lọc và bay hơi dịch lọc. Sấy cạn ở 105 °C trong 2 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản phẩm thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của dexamethason.

#### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch acetonitril 15 % (t/t).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 2,5 mg dexamethason, thêm 10 ml acetonitril (TT) và lắc siêu âm, lọc qua màng lọc 0,45 µm. Pha loãng 4 ml dịch lọc thành 10 ml bằng nước.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu phân giải: Hòa tan 2 mg dexamethason chuẩn và 2 mg methylprednisolon chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Tốc độ dòng: 2,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với chương trình dung môi như sau:

| Thời gian (min) | Pha động A (% t/t) | Pha động B (% t/t) | Ghi chú  |
|-----------------|--------------------|--------------------|--|
| 0               | 100                | 0                  | Đẳng dòng  |
| 15              | 100 → 0            | 0 → 100            | Bắt đầu gradient tuyến tính                              |
| 40              | 0                  | 100                | Kết thúc chương trình, quay trở lại 100 % pha động A     |
| 41              | 100                | 0                  | Cân bằng với pha động A                                  |
| 46 = 0          | 100                | 0                  | Kết thúc cân bằng cột, bắt đầu lần chạy sắc ký tiếp theo |

Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, với điều kiện sắc ký như trên, thời gian lưu của methylprednisolon khoảng 13 min, của dexamethason khoảng 16 min, phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa 2 pic ít nhất bằng 2,8. Có thể điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động A nếu cần.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (1), dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch thử. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %), tổng diện tích các pic phụ không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %). Bỏ qua các pic của pha động A và các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).



**Độ đồng đều hàm lượng**

Phải đáp ứng yêu cầu Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2). Pha động và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

*Dung dịch thử:* Nghiền một viên, hòa tan trong một lượng vừa đủ *methanol* 50 % (t/t) để được dung dịch có chứa 0,0025 % dexamethason, lắc trong 10 min và lọc.

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch dexamethason chuẩn 0,0025 % trong *methanol* 50 % (t/t).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* *Methanol* - nước (47 : 53).

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch dexamethason chuẩn 0,0125 % trong *methanol* 50 % (t/t).

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 2,5 mg dexamethason. Thêm chính xác 20 ml *methanol* 50 % (t/t), lắc 20 min và lọc.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 238 nm.

Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành:*

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

Tính hàm lượng dexamethason,  $C_{22}H_{29}FO_6$ , có trong viên dựa vào diện tích các pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{22}H_{29}FO_6$  trong dexamethason chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Glucocorticoid.

**Hàm lượng thường dùng**

0,5 mg.

**VIÊN NÉN DEXCLORPHENIRAMIN*****Tabellae Dexchlorphenirami***

Là viên nén chứa dexchlorpheniramin maleat.

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

Hàm lượng dexchlorpheniramin maleat,  $C_{18}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Dung dịch acid acetic 1 M - methanol - ethyl acetat (20 : 30 : 50).*

*Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 5 mg dexchlorpheniramin maleat với cloroform (TT), lọc, bay hơi dịch lọc đến cạn. Hòa tan cặn trong 1 ml cloroform (TT).*

*Dung dịch đối chiếu: Dung dịch dexchlorpheniramin maleat chuẩn 0,5 % trong cloroform (TT).*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Sau đó, phun dung dịch kali iodobismuthat (TT) lên bản sắc ký. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.*

B. Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 150 mg dexchlorpheniramin maleat với 100 ml dung dịch acid acetic 1 M (TT) trong 10 min, lọc qua phễu lọc thủy tinh, chỉnh pH của dịch lọc đến pH 11 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT), chiết dung dịch này 6 lần, mỗi lần 100 ml hexan (TT). Tập trung các dịch chiết hexan và bốc hơi trên cách thủy đến cạn. Chuyển hết lượng cặn vào một ống nghiệm thủy tinh có vạch, hòa tan cặn trong dimethylformamid (TT) đến vừa đủ 15 ml, lắc đều, ly tâm nếu cần. Góc quay cực (Phụ lục 6.4) của dung dịch này, trong ống đo 100 mm, phải từ +0,24° đến +0,35°, dùng dimethylformamid (TT) làm mẫu trắng (phân biệt với clorpheniramin maleat).

**Tạp chất liên quan**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Diethylamin - cloroform - cyclohexan (10 : 40 : 50)*

*Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 50 mg dexchlorpheniramin maleat với cloroform (TT), lọc, bay hơi dịch lọc đến cạn. Hòa tan cặn trong 1 ml cloroform (TT).*

*Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử với cloroform (TT) thành 500 thể tích.*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %). Loại bỏ các vết tại điểm xuất phát.*

**Định lượng**

Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1).

*Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 40 mg dexchlorpheniramin maleat chuẩn vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc kỹ. Lấy chính xác 10,0 ml dung dịch này cho vào bình gạn, điều chỉnh đến pH 11 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), để nguội đến nhiệt độ phòng. Chiết 2 lần, mỗi lần với 50 ml hexan (TT) và lắc kỹ trong 2 min. Tập trung dịch chiết hexan vào bình gạn thứ 2. Chiết dịch chiết hexan 2 lần, mỗi lần với 40 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Tập trung dịch chiết acid vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) đến vạch, lắc kỹ. Lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu, dịch lọc thu được là dung dịch chuẩn (40  $\mu$ g/ml).*

## TCVN I-3:2017

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương đương khoảng 8 mg dexchlorpheniramin maleat vào bình gạn 250 ml có chứa sẵn 50 ml nước, lắc kỹ trong 10 min, điều chỉnh đến pH 11 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT), để nguội đến nhiệt độ phòng. Chiết hỗn hợp trên 2 lần, mỗi lần với 75 ml hexan (TT). Tập trung dịch chiết hexan vào bình gạn thứ 2. Chiết dịch chiết hexan 3 lần, mỗi lần với 50 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Tập trung dịch chiết acid vào bình định mức 200 ml, thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) đến vạch, lắc kỹ. Lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu, dịch lọc là dung dịch thử (40 µg/ml). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng cực đại khoảng 264 nm, dùng mẫu trắng là dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tính hàm lượng của dexchlorpheniramin maleat,  $C_{10}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ , có trong chế phẩm dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{10}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ , trong dexchlorpheniramin maleat chuẩn.

### **Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Kháng histamin.

### **Hàm lượng thường dùng**

2 mg.

**VIÊN NÉN DEXPANTHENOL****Tabellae Dexpanthenoli**

Là viên nén chứa dexpanthenol.

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

Hàm lượng dexpanthenol,  $C_9H_{19}NO_4$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 5 mg dexpanthenol, thêm 1 ml ethanol (TT). Lọc và nhỏ từng giọt khoảng 0,5 ml dịch lọc vừa nhỏ vừa thổi một luồng khí nóng để bốc hơi ethanol tạo một màng mỏng trên đĩa kali bromid tinh khiết IR (TT). Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của màng mỏng thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của dexpanthenol.

B. Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với khoảng 2,5 g dexpanthenol trong 50 ml nước không có carbon dioxide (TT). Lọc, thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và 0,1 ml dung dịch đồng sunfat 12,5 % vào 1 ml dịch lọc, xuất hiện màu xanh da trời.

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

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch A - methanol (60 : 40).

Dung dịch A: Thêm 1 ml acid phosphoric (TT) vào 1000 ml nước, trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch dexpanthenol chuẩn có nồng độ 0,2 mg/ml trong pha động.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g dexpanthenol chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm khoảng 60 ml pha động, lắc kỹ cho tan, thêm pha động vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 10,0 ml dịch lọc pha loãng với pha động thành 50,0 ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (5 μm hoặc 10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2 %.

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

Tính hàm lượng của dexpanthenol,  $C_9H_{19}NO_4$ , trong viên dựa vào các diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử, và hàm lượng  $C_9H_{19}NO_4$  trong dexpanthenol chuẩn.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín.

**Loại thuốc**

Dẫn xuất vitamin.

**Hàm lượng thường dùng**

100 mg.



**VIÊN NÉN DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMID*****Tabellae Dextromethorphanī hydrobromidī***

Là viên nén chứa dextromethorphan hydrobromid.

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

Hàm lượng dextromethorphan hydrobromid,  $C_{18}H_{25}NO.HBr$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Amoniac - methylen clorid - methanol - ethyl acetat - toluen (2 : 10 : 13 : 20 : 55).*

*Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 15 mg dextromethorphan hydrobromid với 5 ml methanol (TT), ly tâm lấy dịch trong.*

*Dung dịch đối chiếu: Dung dịch dextromethorphan hydrobromid chuẩn 0,3 % trong methanol (TT).*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, sau đó phun dung dịch kali iodobismuthat (TT) lên bản sắc ký và quan sát dưới ánh sáng thường. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.*

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

C. Lấy một lượng bột viên tương đương với 20 mg dextromethorphan hydrobromid, thêm 5 ml nước lã kỹ, ly tâm lấy dung dịch trong, thêm 5 giọt dung dịch acid nitric 10 % (TT) và 1 ml dung dịch bạc nitrat 2 % (TT) sẽ xuất hiện tủa vàng. Lọc lấy tủa, rửa tủa 3 lần, mỗi lần với 1 ml nước. Phân tán tủa trong 2 ml nước, thêm 1,5 ml dung dịch amoniac 10 M (TT), tủa khó tan.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Dung dịch chứa natri docusat 0,007 M và amoni nitrat 0,007 M trong hỗn hợp acetonitril - nước (70 : 30). Điều chỉnh đến pH 3,4 bằng acid acetic băng (TT).*

*Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với khoảng 10 mg dextromethorphan hydrobromid vào bình định mức dung tích 100 ml, hòa tan và pha loãng với pha động vừa đủ đến vạch. Lắc đều, lọc.*

*Dung dịch chuẩn: Dung dịch dextromethorphan hydrobromid chuẩn 0,01 % trong pha động.*

*Điều kiện sắc ký:*

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

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

*Tốc độ dòng: 1 ml/min.*

*Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.*

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic dextromethorphan trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 % và hệ số đối xứng của pic dextromethorphan không được lớn hơn 2,5.

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

Tính hàm lượng dextromethorphan hydrobromid,  $C_{18}H_{25}NO.HBr$ , dựa vào các diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{18}H_{25}NO.HBr$  trong dextromethorphan hydrobromid chuẩn.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**TCVN I-3:2017**

**Loại thuốc**  
**Điều trị ho.**

**Hàm lượng thường dùng**  
**5 mg, 10 mg, 15 mg.**

**VIÊN NÉN DIAZEPAM****Tabellae Diazepami**

Là viên nén chứa diazepam.

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

Hàm lượng của diazepam,  $C_{16}H_{13}ClN_2O$ , từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong phần Định lượng: Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử đo trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm phải có hai cực đại ở 242 nm và 284 nm.

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Cloroform - methanol (100 : 10).*

*Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 50 mg diazepam với 10 ml methanol (TT). Để lắng và lấy dịch trong ở trên.*

*Dung dịch đối chiếu: Dung dịch diazepam chuẩn trong methanol (TT) nồng độ 5 mg/ml.*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra và phun dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT). Sấy ở 105 °C trong 10 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.*

**Tạp chất liên quan và sản phẩm phân hủy**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Ethylacetat - hexan (1 : 1).*

*Dung dịch thử: Lấy lượng bột viên tương đương 50 mg diazepam lắc với 5 ml ethanol 96 % (TT), lọc.*

*Dung dịch đối chiếu: Lấy 1 ml dung dịch thử pha loãng với ethanol 96 % (TT) vừa đủ 50 ml.*

*Cách tiến hành: Chấm lên bản mỏng 20  $\mu$ l dung dịch thử và 5  $\mu$ l dung dịch đối chiếu vừa mới pha. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm, lấy bản mỏng ra để khô tự nhiên ở nhiệt độ phòng, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết của dung dịch đối chiếu.*

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị: Kiểu giỏ quay.*

*Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).*

*Tốc độ quay: 100 r/min.*

*Thời gian: 45 min.*

*Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu và pha loãng dịch lọc với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để được dung dịch có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 286 nm với mẫu trắng là dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Tính hàm lượng diazepam,  $C_{16}H_{13}ClN_2O$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 488 là giá trị A (1 %, 1 cm) của diazepam ở bước sóng cực đại 286 nm.*

*Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng diazepam so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.*

**Độ đồng đều hàm lượng**

Viên nén chứa ít hơn 10 mg diazepam, phải đáp ứng yêu cầu "Độ đồng đều hàm lượng" (Phụ lục 11.2). Thực hiện phép thử giống như phần Định lượng.

*Dung dịch thử: Lấy 1 viên, thêm 1 ml nước và để yên 15 min cho rã, thêm 80 ml dung dịch acid sulfuric 0,5 % trong methanol, lắc 15 min và thêm dung môi này cho tới vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng nếu cần với cùng dung môi để được dung dịch có nồng độ thích hợp.*



**Định lượng**

Cân 20 viên, tinh khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg diazepam cho vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 5 ml nước, trộn đều rồi để yên 15 min, thêm khoảng 70 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5 % trong methanol*, lắc 15 min và thêm dung môi này vừa đủ tới vạch, lắc đều, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với cùng dung môi trên. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 284 nm, trong cốc đo 1 cm. Mẫu trắng là *dung dịch acid sulfuric 0,5 % trong methanol*. Tính hàm lượng diazepam theo A (1 %, 1 cm). Lấy 450 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 284 nm.

**Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

An thần, giải lo, gây ngủ.

**Hàm lượng thường dùng**

2 mg, 5 mg, 10 mg.

**THUỐC TIÊM DICLOFENAC NATRI*****Injectio Diclofenaci natrii***

Là thuốc tiêm chứa diclofenac natri.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng diclofenac natri,  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu hoặc có màu vàng nhạt.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*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  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra và làm khô bằng luồng khí nóng nhẹ. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, hình dạng và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.*

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic diclofenac natri trong sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**pH**

Từ 8,0 đến 9,0 (Phụ lục 6.2).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

*Pha động: Dung dịch acid phosphoric 0,01 M - dung dịch natri dihydrophosphat 0,01 M - methanol (10 : 25 : 65).*

*Dung dịch chuẩn: Dung dịch diclofenac natri chuẩn 0,005 % trong hỗn hợp methanol - nước (65 : 35)*

*Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích chính xác dung dịch chế phẩm bằng hỗn hợp methanol - nước (65 : 35) để thu được dung dịch có nồng độ diclofenac natri khoảng 0,005 %.*

*Điều kiện sắc ký:*

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

*Nhiệt độ cột: 35 °C.*

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

*Tốc độ dòng: 1 ml/min.*

*Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.*

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống. Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic chính từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng diclofenac natri,  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ , có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  trong diclofenac natri chuẩn.

**Bảo quản**

Đóng ống thủy tinh hàn kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

**TCVN I-3:2017**

**Loại thuốc**

**Thuốc chống viêm không steroid.**

**Hàm lượng thường dùng**

**Ống tiêm 75 mg/2 ml; 75 mg/3 ml.**

**VIÊN NÉN DICLOFENAC****Tabellae Diclofenaci**

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

Hàm lượng diclofenac natri,  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Loại bỏ lớp bao của viên, nghiền thành bột mịn. Lấy một lượng bột tương ứng với khoảng 150 mg diclofenac natri. Thêm 0,5 ml *acid acetic băng (TT)* và 15 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm. Lọc dung dịch qua giấy lọc vào cốc đong 15 ml *nước*, xuất hiện tủa. Lọc lấy tủa dưới áp suất giảm. Rửa tủa lại 4 lần, mỗi lần với 5 ml *nước*. Sấy ở 105 °C trong 2 h đến 3 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tủa đã sấy khô phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của diclofenac.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với Pha động và Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

*Dung dịch thử*: Lắc một lượng một viên tương ứng với 50 mg diclofenac natri với 70 ml pha động trong 30 min, thêm pha động vừa đủ 100,0 ml. Lắc đều, ly tâm lấy dịch trong.

*Dung dịch đối chiếu*: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 25,0 ml bằng pha động.

*Dung dịch phân giải*: Dung dịch chứa 0,0005 % diclofenac natri chuẩn và 0,0005 % tạp chất A chuẩn của diclofenac trong pha động.

**Cách tiến hành:**

Thời gian chạy sắc ký bằng 1,5 lần thời gian lưu của diclofenac.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, với điều kiện sắc ký đã mô tả ở trên, thời gian lưu của pic tạp chất A khoảng 12 min, của pic diclofenac khoảng 25 min. Độ phân giải giữa 2 pic không nhỏ hơn 6,5.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (0,2 %). Tổng diện tích các pic phụ không được lớn hơn 2,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (0,5 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (0,05 %) và các pic có thời gian lưu tương đối so với pic chính bằng khoảng 0,67 và 0,1.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)****Giai đoạn trong môi trường acid**

*Thiết bị*: Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan*: 900 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*.

*Tốc độ quay*: 50 r/min.

*Thời gian*: 2 h.

*Cách tiến hành*: Sau thời gian qui định, lấy viên ra khỏi môi trường hòa tan và chuyển ngay sang thực hiện Giai đoạn trong môi trường đệm.

Thêm 20 ml *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)* vào cốc thử đựng môi trường hòa tan còn lại ở trên, trộn đều, lọc nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 276 nm, mẫu trắng là hỗn hợp *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* và *dung dịch natri hydroxyd 5 M (900 : 20)*. So sánh với dung dịch chuẩn được chuẩn bị như sau: Cân chính xác khoảng 68 mg diclofenac natri chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M*, thêm *nước* vừa đủ, lắc đều. Hút chính xác 2 ml dung dịch này vào một bình định mức 100 ml khác, thêm mẫu trắng vừa đủ đến vạch, lắc đều.

*Yêu cầu*: Không quá 10 % lượng diclofenac natri,  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ , so với lượng ghi trên nhãn hòa tan trong 2 h.

**Giai đoạn trong môi trường đệm:**

*Thiết bị*: Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan*: 900 ml *dung dịch đệm phosphat pH 6,8*.

**Dung dịch đệm phosphat pH 6,8:** Hòa tan 76 g natri phosphat tribasic (TT) trong vừa đủ 1000 ml nước. Trộn đều 250 ml dung dịch này với 750 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), điều chỉnh đến pH 6,8 ± 0,1 bằng dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).

**Tốc độ quay:** 50 r/min.

**Thời gian:** 60 min.

**Cách tiến hành:** Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng với dung dịch đệm phosphat pH 6,8 để được dung dịch có nồng độ diclofenac natri khoảng 0,02 mg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 276 nm trong cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch đệm phosphat pH 6,8 làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch chuẩn được chuẩn bị như sau: Cân chính xác khoảng 68 mg diclofenac natri chuẩn vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M, thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều. Hút chính xác 3,0 ml dung dịch này vào một bình định mức dung tích 100 ml khác, thêm dung dịch đệm phosphat pH 6,8 vừa đủ đến vạch, lắc đều.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 80 % (Q) lượng diclofenac natri,  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ , so với lượng ghi trên nhãn hòa tan trong cả hai giai đoạn.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hỗn hợp A - methanol (34 : 66).

**Hỗn hợp A:** 1000 ml dung dịch có chứa 0,5 g acid phosphoric (TT) và 0,8 g natri dihydrophosphat (TT), được điều chỉnh về pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT).

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg diclofenac natri vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm trong 5 min, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng pha động.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác khoảng 50 mg diclofenac natri chuẩn hòa tan trong vừa đủ 100,0 ml pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

**Dung dịch phân giải:** Dung dịch chứa 0,0005 % diclofenac natri chuẩn và 0,0005 % tạp chất A chuẩn của diclofenac trong pha động.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, với điều kiện sắc ký đã mô tả ở trên, thời gian lưu của pic tạp chất A khoảng 12 min, của pic diclofenac khoảng 25 min. Độ phân giải giữa 2 pic không nhỏ hơn 6,5.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic diclofenac từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng diclofenac natri,  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ , trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký ở của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  trong diclofenac natri chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc chống viêm không steroid.

**Hàm lượng thường dùng**

25 mg, 50 mg.

**VIÊN NÉN DOMPERIDON****Tabellae Domperidoni**

Là viên nén chứa domperidon maleat.

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

Hàm lượng domperidon,  $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung dịch natri acetat pH 4,7:* Hòa tan 1,36 g natri acetat (TT) trong 50 ml nước, điều chỉnh đến pH 4,7 bằng acid acetic loãng (TT) và thêm nước vừa đủ 100 ml.

*Dung môi khai triển: Dung dịch natri acetat pH 4,7 - methanol - dicloromethan - ethyl acetat (5 : 18 : 23 : 54)*

*Dung dịch thử:* Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 10 mg domperidon với 10 ml hỗn hợp đồng thể tích dicloromethan (TT) và methanol (TT), lọc qua phễu lọc thủy tinh (Whatman GF/C là thích hợp).

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch domperidon maleat chuẩn 0,127 % trong hỗn hợp đồng thể tích dicloromethan (TT) và methanol (TT).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm, sau đó phun dung dịch kali iodobismuthat (TT) và quan sát. Trong cả hai lần quan sát, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

**Độ hòa tan**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng tới nồng độ thích hợp với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 286 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch domperidon maleat chuẩn 0,001 % pha trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tính hàm lượng domperidon,  $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$ , đã hòa tan trong mỗi viên từ độ hấp thụ đo được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng domperidon,  $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$  trong domperidon maleat chuẩn.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 70 % (Q) lượng domperidon,  $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

*Pha động:* Nước - acetonitril - acid acetic băng - triethylamin (500 : 500 : 5 : 5).

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 63,5 mg domperidon maleat chuẩn vào bình định mức dung tích 100 ml, hòa tan và pha loãng với pha động đến vạch. Lắc đều. Lấy chính xác 5 ml dung dịch trên cho vào bình định mức dung tích 50 ml và pha loãng với pha động đến vạch, lắc đều.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với khoảng 25 mg domperidon vào bình định mức dung tích 50 ml,

## TCVN I-3:2017

hòa tan và pha loãng với pha động đến vạch. Lắc đều, lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc trên cho vào bình định mức dung tích 50 ml và pha loãng với pha động đến vạch, lắc đều, lọc.

*Điều kiện sắc ký:*

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic domperidon giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng domperidon,  $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$ , dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$  trong domperidon maleat chuẩn.

1 mg domperidon maleat tương ứng với 0,7858 mg domperidon.

### **Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Thuốc chống nôn.

### **Hàm lượng thường dùng**

10 mg.

**NANG DOXYCYCLIN**  
**Capsulae Doxycyclini**

Là nang cứng chứa doxycyclin hydroclorid (doxycyclin hyclat).

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng doxycyclin,  $C_{22}H_{24}N_2O_8$ , từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

**Bản mỏng:** *Silica gel H*. Sau khi tráng bản mỏng, phun đều lên lớp mỏng dung dịch natri edetat 10 % đã chỉnh đến pH 9,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT) (khoảng 10 ml cho một bản 100 × 200 mm). Để khô ở vị trí nằm ngang trong ít nhất 1 h. Trước khi sử dụng, hoạt hóa bản mỏng ở 110 °C trong 1 h.

**Dung môi khai triển:** Nước - methanol - dicloromethan (6 : 35 : 59).

**Dung dịch thử:** Lắc một lượng bột thuốc tương ứng 50 mg doxycyclin với 100 ml methanol (TT) trong 1 min đến 2 min, ly tâm lấy phần dung dịch trong ở trên.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan một lượng doxycyclin hydroclorid chuẩn tương ứng với 50 mg doxycyclin trong 100 ml methanol (TT).

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 50 mg tetracyclin hydroclorid chuẩn và 50 mg doxycyclin hydroclorid trong 100 ml methanol (TT).

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt 1  $\mu$ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Sau khi triển khai dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách biệt rõ rệt.

B. Lấy một lượng bột thuốc tương ứng với 0,5 mg doxycyclin, thêm 2 ml acid sulfuric (TT), màu vàng tạo thành.

C. Lấy một lượng bột thuốc tương ứng với 10 mg doxycyclin, lắc kỹ với 10 ml nước, lọc, dịch lọc cho phản ứng đặc trưng của ion clorid (Phụ lục 8.1).

**Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4)

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường hòa tan:** 900 ml nước.

**Tốc độ quay:** 75 r/min.

**Thời gian:** 30 min.

**Cách tiến hành:** Lấy một phần dịch môi trường, lọc và pha loãng, nếu cần, với nước. Đo độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng cực đại 276 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tiến hành so sánh với dung dịch doxycyclin hydroclorid chuẩn trong nước có nồng độ tương đương. Tính hàm lượng của doxycyclin,  $C_{22}H_{24}N_2O_8$ , đã hòa tan dựa vào hàm lượng của doxycyclin trong doxycyclin hydroclorid chuẩn.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 80 % (Q) lượng doxycyclin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Nước**

Không được quá 8,5 % (Phụ lục 10.3).

**Định lượng**

**Phương pháp sắc ký lỏng** (Phụ lục 5.3)

**Pha động:** Chuyển 2,72 g kali dihydrophosphat (TT), 0,74 g natri hydroxyd (TT), 0,5 g tetrabutylamonium hydrosulfat (TT) và 0,4 g natri edetat (TT) vào bình định mức dung tích 1000 ml. Thêm khoảng 850 ml nước và lắc kỹ để hòa tan. Thêm 60 g tert-butanol (TT), lắc trộn đều. Thêm nước vừa đủ đến vạch, và điều chỉnh tới pH 8,0 ± 0,1 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Lọc qua màng lọc 0,5  $\mu$ m. Điều



chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần. Giảm nồng độ *tert-butanol* (TT) để có thời gian lưu của doxycyclin dài hơn và cải thiện sự tách biệt của doxycyclin với các tạp chất liên quan khác.

**Dung môi pha loãng:** Dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).

**Dung dịch chuẩn:** Chuyển khoảng 60 mg doxycyclin hydroclorid chuẩn, cân chính xác, vào bình định mức dung tích 50 ml, thêm 30 ml dung môi pha loãng, lắc siêu âm cho tới khi hòa tan hoàn toàn (khoảng 5 min), thêm dung môi pha loãng tới vạch và trộn đều.

**Dung dịch thử:** Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột tương ứng với khoảng 0,12 g doxycyclin hydroclorid chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm khoảng 75 ml dung môi pha loãng, trộn đều và lắc siêu âm trong khoảng 5 min, sau đó tiếp tục lắc cơ học trong 15 min. Để nguội, thêm dung môi pha loãng vừa đủ đến vạch và trộn đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu.

**Dung dịch phân giải:** Chuẩn bị dung dịch doxycyclin hydroclorid chuẩn trong dung môi pha loãng để được dung dịch có chứa 6 mg doxycyclin trong 1 ml. Chuyển 5 ml dung dịch này vào bình định mức dung tích 25 ml, đun nóng trên nồi cách thủy trong 60 min và làm bay hơi tới khô trên một đĩa nóng, chú ý tránh để cặn cháy thành than. Hòa tan cặn trong dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT), pha loãng với dung môi pha loãng tới vạch và trộn, lọc dung dịch qua màng lọc 0,5  $\mu\text{m}$  hoặc kích thước nhỏ hơn. Sử dụng dung dịch này làm dung dịch phân giải. Dung dịch này có chứa hỗn hợp của 4-epidoxycyclin, 6-epidoxycyclin và doxycyclin. Nếu bảo quản trong tủ lạnh, dung dịch này có thể sử dụng trong vòng 14 ngày.

**Chú ý:** Bảo vệ các dung dịch chuẩn và thử khỏi tác động của ánh sáng

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (250  $\times$  4,6 mm) nhồi pha tĩnh là *copolymer styren-divinylbenzen* (5 - 10  $\mu\text{m}$ ).

Nhiệt độ cột: 60  $\pm$  1  $^{\circ}\text{C}$ .

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu\text{l}$ .

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của 4-epidoxycyclin (sản phẩm phân hủy chính) là 0,4; 6-epidoxycyclin là 0,7 và doxycyclin là 1,0. Độ phân giải giữa pic 4-epidoxycyclin và pic doxycyclin không nhỏ hơn 3,0 và hệ số đối xứng cho pic doxycyclin là không quá 2,0. Tiến hành sắc ký 6 lần với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic doxycyclin không quá 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Ghi lại sắc ký đồ trong khoảng thời gian bằng 1,7 lần thời gian lưu của doxycyclin và xác định diện tích các pic chính.

Tính hàm lượng doxycyclin,  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$ , có trong viên dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng doxycyclin,  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$ , trong doxycyclin hydroclorid chuẩn.

**Bảo quản**

Đựng trong lọ kín hay ép trong vỉ bầm, để nơi mát, tránh ánh sáng trực tiếp.

**Loại thuốc**

Kháng sinh.

**Hàm lượng thường dùng**

100 mg.

**VIÊN NÉN ENALAPRIL****Tabellae Enalaprili**

Là viên nén chứa enalapril maleat.

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

Hàm lượng enalapril maleat,  $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Butan-1-ol - nước - acid acetic băng (60 : 25 : 15).*

*Dung dịch hiện màu:* Hòa tan 0,85 g bismuth nitrat base (TT) trong hỗn hợp 10 ml acidacetic băng (TT) và 40 ml nước. Trộn đồng thể tích của dung dịch thu được và dung dịchkaliiodid 40 %. Pha loãng 10 thể tích hỗn hợp này với 20 thể tích acidacetic băng (TT) và 70 thể tích nước ngay trước khi dùng.

*Dung dịch thử:* Cân một lượng bột viên tương ứng với 20 mg enalapril maleat, thêm 10 ml ethanol 90 % (TT), lắc trong 10 min, ly tâm. Sử dụng dịch trong ở trên.

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch enalapril maleat chuẩn 0,2 % trong ethanol 90 % (TT).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Phun dung dịch hiện màu, rồi phun tiếp dung dịchhydrogen peroxyd loãng (TT). Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic enalapril trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Dung dịch A, pha động, dung dịch thử, dung dịch phân giải và các điều kiện sắc ký:* Thực hiện như mô tả trong mục Định lượng.

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

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mục Định lượng.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với enalaprilatkhông được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu; diện tích của pic tương ứng với enalapril diketopiperazin không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml nước.

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ enalapril maleat khoảng 0,00028 %. Pha dung dịch enalapril maleat chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ chính xác khoảng 0,00028 %. Tiến hành sắc ký như mô tả trong mục Định lượng. Tính hàm lượng enalapril maleat,  $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$ , đã hòa tan trong mỗi viên.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 70 % lượng enalapril maleat,  $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$ , so với hàm lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

**Dung dịch A:** Hòa tan 1,56 g *natri dihydrophosphat (TT)* trong 800 ml *nước*, điều chỉnh pH tới 2,2 với *acid phosphoric (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 1000,0 ml.

**Pha động:** *Acetonitril - dung dịch A (25 : 75)*.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg enalapril maleat, thêm 50 ml dung dịch A, lắc siêu âm trong 15 min, lắc cơ học thêm 30 min nữa và thêm dung dịch A vừa đủ 100,0 ml. Tiếp tục lắc siêu âm dung dịch thu được thêm 15 min nữa, sau đó lọc qua màng lọc 0,45  $\mu$ m.

**Dung dịch chuẩn gốc enalaprilat:** Dung dịch enalaprilat chuẩn nồng độ 0,1 mg/ml trong *nước*.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác 10 mg enalapril chuẩn, chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml trong dung dịch A, lắc siêu âm 15 min. Để nguội, thêm 1,0 dung dịch chuẩn gốc enalaprilat và thêm dung dịch A vừa đủ đến định mức. Dung dịch thu được có nồng độ enalapril maleat 0,1 mg/ml và enalaprilat 0,001 mg/ml.

**Dung dịch enalapril diketopiperazin:** Cho khoảng 20 mg enalapril maleat chuẩn vào cốc dung tích 100 ml sao cho tạo thành khối ở đáy cốc. Đặt cốc lên bếp đun nóng đến khi mẫu có màu vàng, lấy cốc ra để nguội (chú ý không để mẫu có màu nâu). Thêm 50 ml *acetonitril (TT)*, lắc siêu âm để hòa tan.

**Dung dịch phân giải:** Pha loãng 1 ml dung dịch enalapril diketopiperazin thành 50 ml với dung dịch chuẩn.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50  $\mu$ l.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu tương đối của các pic lần lượt như sau: acid maleic 0,3; enalaprilat 0,5; enalapril 1,0 và enalapril diketopiperazin là 1,5. Hệ số phân giải giữa pic enalapril và pic enalapril diketopiperazin không dưới 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng tính trên pic enalapril không lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic enalapril từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0.

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

Tính hàm lượng enalapril maleat,  $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$ , trong viên dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic enalapril thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$  của enalapril maleat chuẩn.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Chống tăng huyết áp.

**Hàm lượng thường dùng**

5 mg; 10 mg; 20 mg.

**THUỐC TIÊM EPHEDRIN HYDROCLORID*****Injectio Ephedrini hydrochloridi***

Là dung dịch vô khuẩn của ephedrin hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng của ephedrin hydroclorid,  $C_{10}H_{15}NO.HCl$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

A. Lấy 1 thể tích chế phẩm có chứa khoảng 0,1 g ephedrin hydroclorid thêm 2 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M*, chiết 2 lần mỗi lần 20 ml *clorofom (TT)* và bỏ lớp clorofom. Kiểm hóa lớp nước với *dung dịch amoniac 5 M (TT)* và chiết 2 lần mỗi lần 30 ml hỗn hợp 3 thể tích *clorofom (TT)* và 1 thể tích *ethanol (TT)*. Làm khan dịch chiết với *natri sulfat khan (TT)*. Lọc và làm bay hơi dịch lọc tới khô ở áp suất 2 kPa. Đun nóng nhẹ để đuổi hết dung môi. Phở hấp thụ hồng ngoại của cần (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phở hồng ngoại đối chiếu của ephedrin.

B. Trong mục Tạp chất liên quan, trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử (2) phải phù hợp với vết chính của dung dịch đối chiếu (2) về vị trí, màu sắc và kích thước.

**pH**

4,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

**Tạp chất liên quan**

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Propan-2-ol - amoniac đậm đặc - clorofom (80 : 15 : 5)*

*Dung dịch thử (1):* Pha loãng 1 thể tích chế phẩm với nước để thu được dung dịch có chứa ephedrin hydroclorid 0,5 % .

*Dung dịch thử (2):* Pha loãng 1 thể tích dung dịch (1) thành 5 thể tích với *methanol (TT)*.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Pha loãng 1 thể tích dung dịch (1) thành 200 thể tích với *methanol (TT)*.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Dung dịch ephedrin hydroclorid chuẩn 0,1 % trong *methanol (TT)*.

*Cách tiến hành:* Chấm 20  $\mu$ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí rồi phun *dung dịch ninhydrin 0,2 % (TT)*, sau đó làm nóng ở 100 °C trong 5 min. Trên sắc ký đồ thu được, bất kỳ vết phụ nào của dung dịch thử (1) cũng không được đậm hơn vết chính của dung dịch đối chiếu (1), không kể các vết có màu sáng hơn màu nền của lớp mỏng.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Dung dịch *dioctyl natri sulfosucinat 0,005 M* trong hỗn hợp 65 thể tích *methanol (TT)*, 35 thể tích nước và 1 thể tích *acid acetic băng (TT)*.

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch ephedrin hydroclorid chuẩn 0,1 % trong *methanol 65 %*.

*Dung dịch thử:* Pha loãng 1 thể tích chế phẩm với *methanol 80 %* để thu được dung dịch có chứa ephedrin hydroclorid 0,1 %.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10  $\mu$ m) (Nucleosil C18 là phù hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 263 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

*Cách tiến hành:*

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

## **TCVN I-3:2017**

Tính hàm lượng ephedrin hydroclorid,  $C_{10}H_{15}NO.HCl$ , có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{10}H_{15}NO.HCl$  trong ephedrin hydroclorid chuẩn.

### **Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Thuốc giống thần kinh giao cảm.

### **Nồng độ thường dùng**

1 %.

**VIÊN NÉN EPHEDRIN HYDROCLORID*****Tabellae Ephedrini hydrochloridi***

Là viên nén chứa ephedrin hydroclorid.

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

Hàm lượng ephedrin hydroclorid,  $C_{10}H_{15}NO.HCl$ , từ 92,5% đến 107,5% so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lắc 1 lượng bột viên có chứa 0,1 g ephedrin hydroclorid với 20 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT), lọc, rửa dịch lọc 2 lần, mỗi lần 20 ml cloroform (TT) và bỏ lớp cloroform. Kiểm hóa lớp nước với dung dịch amoniac 5 M (TT) và chiết 2 lần mỗi lần 30 ml hỗn hợp 3 thể tích cloroform (TT) và 1 thể tích ethanol (TT). Làm khan hỗn hợp dịch chiết với natri sulfat khan (TT). Lọc và làm bay hơi dịch lọc tới khi còn một thể tích nhỏ ở áp suất 2 kPa. Sử dụng 0,3 g kali bromid (TT) để chuẩn bị đĩa, thấm dịch cloroform thu được lên bề mặt của đĩa và làm nóng ở 50 °C trong 2 min. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của ephedrin.

B. Trong mục thử Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải phù hợp với vết chính của dung dịch đối chiếu (2) về vị trí, màu sắc và kích thước.

C. Nghiền một lượng bột viên có chứa 0,4 g ephedrin hydroclorid với 2 lần mỗi lần 10 ml cloroform (TT) và bỏ lớp cloroform. Ngâm cặn còn lại với 30 ml ethanol 96 % (TT) nóng trong 20 min, lọc, làm bay hơi dịch lọc tới khô trên nồi cách thủy và sấy khô cặn ở 80 °C. Hòa tan khoảng 10 mg cặn trong 1 ml nước và thêm 0,1 ml dung dịch đồng sulfat 10 % (TT), sau đó thêm 1 ml natri hydroxyd 5 M (TT), màu tím được tạo thành. Thêm 1 ml ether (TT) và lắc, lớp ether có màu tím đỏ và lớp nước có màu xanh.

**Tạp chất liên quan**

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Propan-2-ol - amoniac đậm đặc - cloroform (80 : 15 : 5)*.

Dung dịch thử (1): Chiết một lượng bột viên có chứa 0,1 g ephedrin hydroclorid với 5 ml methanol (TT) và lọc.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch (1) tới 10 thể tích với methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch (1) tới 200 thể tích với methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Ephedrin hydroclorid chuẩn 0,2 % trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm 10 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, để khô bản mỏng trong không khí rồi phun dung dịch ninhydrin 0,2 % (TT), sau đó làm nóng ở 110 °C trong 5 min. Bất kỳ vết phụ nào của dung dịch thử (1) cũng không được đậm hơn vết chính của dung dịch đối chiếu (1), không kể các vết có màu sáng hơn màu nền của bản mỏng.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch dioctyl natri sulfosucinat 0,005 M trong hỗn hợp gồm 65 thể tích methanol (TT), 35 thể tích nước và 1 thể tích acid acetic băng (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch ephedrin hydroclorid chuẩn 0,1 % trong methanol 60 %.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg ephedrin hydroclorid, lắc với 30 ml methanol (TT) trong 10 phút. Lọc qua giấy lọc sợi thủy tinh (Whatman GF/C là phù hợp) vào một bình định mức 50 ml, rửa giấy lọc bằng nước, chuyển nước rửa vào trong bình định mức và thêm nước tới định mức, trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm) (Nucleosil C18 là phù hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 263 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

**TCVN I-3:2017**

**Thể tích tiêm:** 20 µl.

**Cách tiến hành :**

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

Tính hàm lượng ephedrin hydroclorid,  $C_{10}H_{15}NO.HCl$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{10}H_{15}NO.HCl$  trong ephedrin hydroclorid chuẩn.

**Bảo quản**

Trong lọ nút kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc giống thân kinh giao cảm.

**Hàm lượng thường dùng**

10 mg.

**NANG ERYTHROMYCIN STEARAT*****Capsulae Erythromycini stearatis***

Là nang cứng có chứa erythromycin stearat.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng erythromycin,  $C_{37}H_{67}NO_{13}$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Lấy lượng bột thuốc trong 10 nang và nghiền thành bột mịn.

A. Cân một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,1 g erythromycin stearat, thêm 10 ml nước, lắc mạnh, gạn bỏ lớp nước, lấy cặn thêm 10 ml methanol (TT), lắc và lọc, bay hơi dịch lọc đến khô. Sấy cặn thu được ở áp suất không quá 0,7 kPa. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn phải phù hợp với phở hồng ngoại đối chiếu của erythromycin stearat hay với phở của erythromycin stearat chuẩn.

B. Lấy một lượng bột thuốc có chứa khoảng 3 mg erythromycin, thêm 2 ml acetone (TT), lắc kỹ và thêm 2 ml acid hydrochloric (TT). Xuất hiện màu vàng cam, sau chuyển sang đỏ, rồi sang màu đỏ tím đậm. Thêm 2 ml cloroform (TT) và lắc kỹ, để yên cho tách lớp, lớp cloroform có màu tím.

C. Lấy một lượng bột thuốc có chứa khoảng 50 mg erythromycin, thêm 10 ml cloroform (TT), lắc kỹ và lọc. Bay hơi dịch lọc đến khô. Đun nóng nhẹ 0,1 g cặn thu được với 5 ml dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) và 10 ml nước cho đến sôi. Có những hạt nhỏ dạng dầu nổi lên bề mặt. Để nguội, hút lớp váng dầu cho vào ống nghiệm, thêm 3 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), đun nóng, rồi làm nguội, dung dịch chuyển sang dạng gel. Thêm 10 ml nước nóng và lắc, dung dịch có bột. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm dung dịch calci clorid 10 % (TT), xuất hiện tủa dạng hạt không tan trong acid hydrochloric (TT).

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

Cân chính xác khoảng 0,1 g bột thuốc, sấy trong chân không ở 60 °C trong 3 h.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch natri acetat 2,722 % được điều chỉnh tới pH 5,0 bằng acid acetic băng (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 40 ml acid acetic băng (TT), 10 ml dung dịch 4-dimethylamino benzaldehyd 0,5 % (kl/kl) trong acid acetic băng và thêm hỗn hợp acid acetic băng - acid hydrochloric đậm đặc (35 : 70) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Để yên 15 min.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị dung dịch của erythromycin stearat chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương với dung dịch mẫu thử. Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch chuẩn thu được và tiến hành như với dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thử và dung dịch chuẩn thu được ở bước sóng 485 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là 5 ml môi trường hòa tan được tiến hành tương tự như dung dịch thử.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng erythromycin,  $C_{37}H_{67}NO_{13}$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 25 mg erythromycin vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm 50 ml methanol (TT), lắc kỹ và thêm methanol (TT) vừa đủ đến vạch. Tiến hành định lượng theo chuyên luận "Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục 13.9).



Tính hàm lượng của erythromycin,  $C_{37}H_{67}NO_{13}$ , trong nang.  
1000 IU tương ứng với 1 mg  $C_{37}H_{67}NO_{13}$ .

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Kháng sinh.

**Hàm lượng thường dùng**

250 mg; 500 mg.

**VIÊN NÉN ERYTHROMYCIN STEARAT*****Tabellae Erythromycini stearatis***

Là viên nén hoặc viên bao chứa erythromycin stearat.

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

**Hàm lượng erythromycin,  $C_{37}H_{67}NO_{13}$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.**

**Định tính**

Lấy 10 viên (loại bỏ vỏ bao, nếu có) và nghiền thành bột mịn.

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g erythromycin stearat, thêm 10 ml nước, lắc mạnh, gạn bỏ lớp nước, lấy cân thêm 10 ml methanol (TT), lắc và lọc, bay hơi dịch lọc đến khô. Sấy cân thu được ở áp suất không quá 0,7 kPa. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cân phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của erythromycin stearat hay với phổ của erythromycin stearat chuẩn.

B. Lấy một lượng bột viên có chứa khoảng 3 mg erythromycin, thêm 2 ml aceton (TT), lắc kỹ và thêm 2 ml acid hydrochloric (TT). Xuất hiện màu vàng cam, sau chuyển sang đỏ, rồi sang màu đỏ tím đậm. Thêm 2 ml cloroform (TT) và lắc kỹ, để yên cho tách lớp, lớp cloroform có màu tím.

C. Lấy một lượng bột viên có chứa khoảng 50 mg erythromycin, thêm 10 ml cloroform (TT), lắc kỹ và lọc. Bay hơi dịch lọc đến khô. Đun nóng nhẹ 0,1 g cân thu được với 5 ml dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) và 10 ml nước cho đến sôi. Có những hạt nhỏ dạng dầu nổi lên bề mặt. Để nguội, hút lớp váng dầu cho vào ống nghiệm, thêm 3 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), đun nóng, rồi làm nguội, dung dịch chuyển sang dạng gel. Thêm 10 ml nước nóng và lắc, dung dịch có bột. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm dung dịch calci clorid 10 % (TT), xuất hiện tủa dạng hạt không tan trong acid hydrochloric (TT).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường hòa tan:** 900 ml dung dịch natri acetat 2,722 % được điều chỉnh tới pH 5,0 bằng acid acetic băng (TT).

**Tốc độ quay:** 50 r/min.

**Thời gian:** 45 min.

**Cách tiến hành:**

**Dung dịch thử:** Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 40 ml acid acetic băng (TT), 10 ml dung dịch 4-dimethylamino benzaldehyd 0,5 % (k/k) trong acid acetic băng và thêm hỗn hợp acid acetic băng - acid hydrochloric đậm đặc (35 : 70) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Để yên 15 min.

**Dung dịch chuẩn:** Chuẩn bị dung dịch của erythromycin stearat chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương với dung dịch mẫu thử. Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch chuẩn thu được và tiến hành như với dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thử và dung dịch chuẩn thu được ở bước sóng 485 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là 5 ml môi trường hòa tan được tiến hành tương tự như dung dịch thử.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 70 % (Q) lượng erythromycin,  $C_{37}H_{67}NO_{13}$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

Cân chính xác khoảng 0,1 g bột thuốc, sấy trong chân không ở 60 °C trong 3 h.

**Định lượng**

Cân 20 viên (loại bỏ vỏ bao, nếu có), tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 25 mg erythromycin vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm 50 ml methanol (TT), lắc kỹ và thêm methanol (TT) vừa đủ đến vạch. Tiến hành định lượng theo chuyên luận "Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục 13.9).

**TCVN I-3:2017**

Tính hàm lượng của erythromycin,  $C_{37}H_{67}NO_{13}$ , trong viên.  
1000 IU tương ứng với 1 mg  $C_{37}H_{67}NO_{13}$ .

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc kháng sinh.

**Hàm lượng thường dùng**

250 mg; 500 mg.

**VIÊN NÉN ERYTHROMYCIN*****Tabellae Erythromycini***

Là viên nén bao tan trong ruột chứa erythromycin.

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

Hàm lượng erythromycin,  $C_{37}H_{67}NO_{13}$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lắc một lượng bột viên có chứa khoảng 0,1 g erythromycin với 5 ml *cloroform* (TT) (nếu bột viên có màu, lắc thêm cùng than hoạt), lọc lấy dịch lọc và bốc hơi đến khô. Phổ hồng ngoại của cần phải phù hợp với phổ hồng ngoại của erythromycin chuẩn (Phụ lục 4.2).

B. Lấy một lượng bột viên có chứa khoảng 3 mg erythromycin, thêm 2 ml *aceton* (TT), lắc kỹ và thêm 2 ml *acid hydrochloric đậm đặc* (TT). Xuất hiện màu vàng cam, rồi chuyển sang màu đỏ tím đậm. Thêm 2 ml *cloroform* (TT) và lắc kỹ, để yên cho tách lớp, lớp *cloroform* có màu tím.

**Độ rã**

Chế phẩm phải đáp ứng phép thử độ rã của viên bao tan trong ruột (Phụ lục 11.7), nhưng thời gian thử trong môi trường acid là 60 min.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

Cân chính xác khoảng 0,1 g bột thuốc, sấy trong chân không ở 60 °C trong 3 h.

**Định lượng**

Cân 20 viên (loại bỏ vỏ bao), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 25 mg erythromycin vào bình định mức dung tích 100 ml. Thêm 50 ml *methanol* (TT), lắc kỹ và thêm *methanol* (TT) vừa đủ đến vạch.

Tiến hành định lượng theo chuyên luận "Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục 13.9).

Tính hàm lượng của erythromycin,  $C_{37}H_{67}NO_{13}$ , trong viên.

1000 IU tương ứng với 1 mg  $C_{37}H_{67}NO_{13}$ .

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Kháng sinh.

**Hàm lượng thường dùng**

250 mg; 500 mg.



**VIÊN NÉN ETHAMBUTOL*****Tabellae Ethambutoli***

Là viên nén chứa ethambutol hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu dưới đây:

Hàm lượng ethambutol hydroclorid,  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Chiết một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg ethambutol hydroclorid với 5 ml *methanol* (TT), lọc và bốc hơi dịch lọc đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ đối chiếu của ethambutol hydroclorid.

B. Chiết một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g ethambutol hydroclorid với 10 ml *nước*, lọc và thêm vào dịch lọc 2 ml *dung dịch đồng sunfat 1 %*, sau đó thêm tiếp 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT), xuất hiện màu xanh dương.

**2-Aminobutanol**

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Amoniac 13,5 M - nước - methanol (10 : 15 : 75).*

*Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên chứa 0,50 g ethambutol hydroclorid trong 5 min với 10 ml methanol (TT). Lọc.*

*Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 2-aminobutanol chuẩn có nồng độ 0,050 % trong methanol (TT).*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, để khô bản mỏng ngoài không khí, sấy ở 110 °C trong 5 min, để nguội, phun lên bản mỏng *dung dịch ninhydrin* (TT), sau đó sấy ở 110 °C trong 5 min. Bất kỳ vết nào tương ứng với 2-aminobutanol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1 %).*

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị: Kiểu cách khuấy.*

*Môi trường: 900 ml nước.*

*Tốc độ quay: 100 r/min.*

*Thời gian: 45 min.*

*Pha động, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký và cách tiến hành như phần Định lượng.*

*Dung dịch thử: Lọc một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, pha loãng dịch lọc nếu cần với nước để được dung dịch có nồng độ khoảng 0,3 mg/ml.*

*Yêu cầu: Không ít hơn 75 % lượng ethambutol hydroclorid,  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.*

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Dung dịch đệm: Pha loãng 1 ml triethylamin (TT) với nước thành 1000 ml, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng acid phosphoric (TT).*

*Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm (50 : 50). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.*

*Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng.*

*Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng ethambutol hydroclorid chuẩn trong nước để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,3 mg/ml.*

*Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg ethambutol hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml nước và lắc siêu âm khoảng 15 min. Pha loãng bằng nước vừa đủ đến vạch và trộn đều. Lọc.*

## **TCVN I-3:2017**

### **Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *nitroisilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 200 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

### **Cách tiến hành:**

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

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

Tính hàm lượng ethambutol hydroclorid,  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ , có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$  trong ethambutol hydroclorid chuẩn.

### **Bảo quản**

Trong bao bì kín.

### **Loại thuốc**

Thuốc chống lao.

### **Hàm lượng thường dùng**

200 mg, 400 mg.

**VIÊN NÉN ETHAMBUTOL VÀ ISONIAZID****Tabellae Ethambutoli et Isoniazidi**

Là viên nén bao phim chứa ethambutol hydroclorid và isoniazid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng ethambutol hydroclorid,  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng isoniazid,  $C_6H_7N_3O$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

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

**2-Aminobutanol**

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Amoniac - nước - methanol (10 : 15 : 75)*.

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên chứa 0,50 g ethambutol hydroclorid trong 5 min với 10 ml *methanol (TT)*. Lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 2-aminobutanol chuẩn có nồng độ 0,050 % trong *methanol (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, để khô bản mỏng ngoài không khí, sấy ở 110 °C trong 5 min, để nguội, phun lên bản mỏng *dung dịch ninhydrin (TT)*, sau đó sấy ở 110 °C trong 5 min. Bất kỳ vết nào tương ứng với 2-aminobutanol trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1 %).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

Thiết bị: Kiểu cách khuấy.

Môi trường: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

**Định lượng ethambutol hydroclorid hòa tan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký và cách tiến hành như phần Định lượng ethambutol hydroclorid.

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

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chuẩn ethambutol hydroclorid có nồng độ 0,44 mg/ml trong nước.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % lượng ethambutol hydroclorid,  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng isoniazid hòa tan**

Phương pháp quang phổ tử ngoại (Phụ lục 4.1).

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc bằng nước để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với dung dịch chuẩn.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch isoniazid chuẩn có nồng độ 0,015 mg/ml trong nước.

Đo độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử ở bước sóng cực đại khoảng 263 nm cốc đo dày 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % lượng isoniazid,  $C_6H_7N_3O$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

**Định lượng ethambutol hydroclorid**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Pha loãng 1 ml *triethylamin (TT)* với nước thành 1000 ml, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.



**Pha động:** Acetonitril - dung dịch đệm (50 : 50). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

**Dung môi pha mẫu:** Hòa tan 1,4 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 6,8 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng ethambutol hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,6 mg/ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, loại bỏ vỏ bao nếu cần, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột chế phẩm, tương ứng với khoảng 60 mg ethambutol hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm khoảng 10 min. Pha loãng bằng dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch và trộn đều. Lọc.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh *nitritsilyl silica gel*(5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 200 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi: Số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 1500, hệ số đối xứng pic ethambutol hydroclorid không được lớn hơn 3,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ethambutol hydroclorid trong các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng ethambutol hydroclorid,  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ , có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$  trong ethambutol hydroclorid chuẩn.

**Định lượng isoniazid**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Dung dịch đệm:** Hòa tan 1,4 g *dinatri hydrophosphat khan (TT)* trong 1000 ml nước và điều chỉnh tới pH 6,8 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

**Pha động:** Acetonitril - dung dịch đệm (4 : 96).

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng cân chính xác khoảng 40 mg isoniazid chuẩn trong 50,0 ml *methanol (TT)* và pha loãng với dung dịch đệm để thu được 500,0 ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, loại bỏ vỏ bao nếu cần, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 40 mg isoniazid vào bình định mức 500 ml, thêm 50,0 ml *methanol (TT)*, lắc siêu âm 10 min để hòa tan và thêm dung dịch đệm vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh C (5 μm).

Nhiệt độ cột 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi: Số đĩa lý thuyết không nhỏ hơn 1500, hệ số đối xứng của pic isoniazid không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic isoniazid trong các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

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

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc chống lao.

**Hàm lượng thường dùng**

Ethambutol 400 mg và isoniazid 150 mg.

**VIÊN NÉN FAMOTIDIN****Tabellae Famotidini**

Là viên nén chứa famotidin. Viên có thể được bao đường hoặc bao phim.  
Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng famotidin,  $C_{14}H_{13}N_7O_2S_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Ethyl acetat - methanol - toluen - amoniac (40 : 25 : 20 : 2).*

*Dung dịch thử: Lắc siêu âm một lượng bột viên tương ứng với khoảng 40 mg famotidin với 4 ml acid acetic băng (TT), pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi, ly tâm hỗn hợp thu được. Dùng dung dịch trong phía trên.*

*Dung dịch đối chiếu: Dung dịch famotidin chuẩn 0,4 % trong acid acetic băng (TT).*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Để khô vết chấm ngoài không khí, triển khai sắc ký (trong bình đã được bão hòa dung môi khoảng 1 h trước khi triển khai) đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về hình dạng và giá trị  $R_f$ .*

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng thời gian lưu với pic famotidin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động, dung môi pha mẫu, dung dịch thử, dung dịch phân giải và các điều kiện sắc ký: Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.*

*Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100 ml với dung môi pha mẫu.*

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mục Định lượng.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với famotidin sulfoxid không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %); diện tích của từng pic tương ứng với tạp chất F và tạp chất C không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %); diện tích của pic tương ứng với tạp chất D chia cho 1,3 (hệ số đáp ứng của tạp chất D) không được lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Tổng hàm lượng các tạp chất không được vượt quá 1,5 %.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.*

*Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm phosphat 0,1 M pH 4,5 [chuẩn bị bằng cách hòa tan 13,6 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước, điều chỉnh pH của dung dịch bằng acid phosphoric (TT) hoặc dung dịch kali hydroxyd 1 M và thêm nước vừa đủ 1000 ml].*

*Tốc độ quay: 50 r/min.*

*Thời gian: 45 min (60 min với viên bao đường).*

*Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, pha loãng (nếu cần) dịch lọc tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 265 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tiến hành đo song song với dung dịch famotidin chuẩn pha trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương. Tính lượng famotidin đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của  $C_{14}H_{13}N_7O_2S_2$  trong famotidin chuẩn.*

*Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % lượng famotidin,  $C_{14}H_{13}N_7O_2S_2$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min (hoặc 60 min đối với viên bao đường).*

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Dung dịch đệm:** Hòa tan 13,6 g natri acetat (TT) trong 750 ml nước. Thêm 1 ml triethylamin (TT), điều chỉnh pH đến 6,0 bằng acid acetic băng (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

**Pha động:** Acetonitril - dung dịch đệm (7 : 93).

**Dung môi pha mẫu:** Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 750 ml nước, điều chỉnh pH đến 6,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 1 M (TT), thêm nước vừa đủ 1000 ml.

**Dung dịch phân giải:** Chuyển 10 mg famotidin chuẩn vào bình định mức 50 ml. Thêm 1 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (TT) và đun nóng ở 80 °C trong 30 min, để nguội đến nhiệt độ phòng. Thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (TT) và đun nóng ở 80 °C trong 30 min, để nguội đến nhiệt độ phòng và trung hòa bằng 1 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (TT). Thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều. Chuyển 10 ml dung dịch thu được vào một bình định mức dung tích 50 ml có sẵn 5 mg famotidin chuẩn hòa tan trong 8 ml methanol (TT), thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều. Pha loãng 25 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng dung môi pha mẫu (dung dịch bền trong khoảng 1 tháng). Trộn 1 ml đến 1,5 ml dung dịch thu được với 1 giọt dung dịch hydrogen peroxyd 10 tt (TT) trong một dụng cụ thích hợp (dung dịch pha trong ngày).

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 80 mg famotidin vào bình định mức 200 ml, thêm 40 ml dung môi pha mẫu, lắc đều, thêm 40 ml methanol (TT), lắc siêu âm 5 min và tiếp tục lắc bằng máy lắc trong 1 h. Thêm dung môi pha mẫu đến định mức và lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 20,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác 10 mg famotidin chuẩn và chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml methanol (TT) và lắc để hòa tan, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ đến định mức, lắc đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.

Thể tích tiêm: 50 µl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, các pic lần lượt rửa giải theo thứ tự sau: famotidin sulfoxid, tạp chất F, tạp chất C, famotidin, tạp chất D tương ứng với thời gian lưu tương đối là 0,4; 0,7; 0,8; 1,0; 1,2. Độ phân giải giữa pic tạp chất C và famotidin không nhỏ hơn 1,3 và độ phân giải giữa pic famotidin và tạp chất D không nhỏ hơn 1,3. Hệ số phân bố khối lượng tính trên pic famotidin không nhỏ hơn 2,0. Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn phải nhỏ hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng famotidin,  $C_8H_{15}N_7O_2S_3$ , trong viên dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử, của dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_8H_{15}N_7O_2S_3$  trong famotidin chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc kháng histamin  $H_2$

**Hàm lượng thường dùng**

40 mg.

**NANG FLUCONAZOL**  
**Capsulae Fluconazoli**

Là viên nang cứng có chứa fluconazol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu dưới đây:

Hàm lượng fluconazol,  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

**Bản mỏng:** *Silica gel GF<sub>254</sub>*.

**Dung môi khai triển:** *Dicloromethan - methanol - amoniac (80 : 20 : 1)*.

**Dung dịch thử:** Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,1 g fluconazol với 10 ml *methanol* (TT), lọc lấy dịch lọc.

**Dung dịch đối chiếu:** Hòa tan 0,1 g fluconazol chuẩn trong 10 ml *methanol* (TT).

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và màu sắc.

B. Ghi phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thử trong phần Định lượng (Phụ lục 4.1). Phổ hấp thụ này có hai cực đại hấp thụ ở 261 và 267 nm và một cực tiểu hấp thụ ở 264 nm.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Thiết bị:** Kiểu giỏ quay.

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

**Tốc độ quay:** 100 r/min.

**Thời gian:** 45 min.

**Cách tiến hành:**

**Dung dịch thử:** Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc (loại bỏ dịch lọc đầu).

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng fluconazol chuẩn trong *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ tương ứng với nồng độ của dung dịch thử.

**Dung dịch vỏ nang:** Cho một vỏ nang rỗng vào một cốc của máy thử độ hòa tan và tiến hành như mẫu thử.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch vỏ nang và dung dịch đối chiếu ở cực đại 261 nm (Phụ lục 4.1). Dùng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT) làm mẫu trắng. Tính lượng fluconazol,  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ , được hòa tan từ nang. Biết rằng mật độ quang của mẫu thử là hiệu số mật độ quang thu được từ dung dịch thử và dung dịch vỏ nang.

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

**Định lượng**

**Dung dịch thử:** Cân 20 nang thuốc, xác định khối lượng trung bình bột thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 50 mg fluconazol cho vào bình định mức 100 ml, thêm một lượng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT), lắc kỹ để hòa tan fluconazol, thêm cùng dung môi đến định mức, lắc kỹ và lọc. Loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 10,0 ml dịch lọc pha loãng với cùng dung môi thành 25,0 ml.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng fluconazol chuẩn trong *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ tương ứng khoảng 200  $\mu$ g/ml.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại 261 nm mẫu trắng là *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

## **TCVN I-3:2017**

Tính hàm lượng fluconazol,  $C_{13}H_{12}F_2N_6O$ , trong nang dựa vào mật độ quang của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ fluconazol trong dung dịch chuẩn.

### **Bảo quản**

Trong bao bì kín, ở nơi khô.

### **Loại thuốc**

Chống nấm.

### **Hàm lượng thường dùng**

50 mg, 100 mg, 150 mg

## KEM FLUOCINOLON

### *Cremonis Fluocinolon*

Là kem bôi trên da có chứa fluocinolon acetonid.

Hàm lượng fluocinolon,  $C_{24}H_{30}F_2O_6$ , từ 90,0 % đến 110 % so với lượng ghi trên nhãn.  
 Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc" (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

#### Tính chất

Thuốc kem có màu trắng hoặc trắng hơi ngà, đồng nhất.

#### Định tính

A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic fluocinolon acetonid trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

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

**Bản mỏng:** *Silica gel G*.

**Dung môi khai triển:** *n-Hexan - cloroform - methanol - triethylamin* (60 : 40 : 10 : 1).

**Dung dịch thử:** Lắc một lượng chế phẩm có chứa khoảng 0,25 mg fluocinolon acetonid với 2 ml *cloroform* (TT), thêm 10 ml *methanol* (TT), lắc mạnh. Làm lạnh trong nước đá 15 min, ly tâm 3000 r/min trong 15 min. Gạn lấy dịch trong phía trên. Làm bay hơi dung dịch thu được tới khô trên cách thủy. Hòa tan cần trong 1 ml *cloroform* (TT).

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch fluocinolon acetonid chuẩn 0,025 % trong *cloroform* (TT).

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt 5  $\mu$ l 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, sấy ở 105 °C trong 5 min. Phun dung dịch xanh tetrazolium (TT) lên bản mỏng còn nóng. Quan sát dưới ánh sáng thường. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về màu sắc và vị trí với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

#### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** *n-Hexan - cloroform - methanol - acid acetic* (58 : 40 : 2 : 0,1).

**Dung dịch A:** Trộn đều 80 thể tích *methanol* (TT) vào 20 thể tích dung dịch lithi clorid 25 %.

**Chuẩn bị các dung dịch sắc ký:**

**Thuốc kem có hàm lượng fluocinolon acetonid từ 0,20 % đến 0,025 %**

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch có chứa 0,025 % fluocinolon acetonid chuẩn và 0,005 % phenacetin (chuẩn nội) trong *cloroform* (TT).

**Dung dịch thử (1a):** Lấy một lượng chế phẩm có chứa khoảng 2,5 mg fluocinolon acetonid. Thêm 60 ml dung dịch A và phân tán bằng cách lắc mạnh. Thêm 100 ml *cyclohexan* (TT), lắc nhẹ nhàng trong 2 min, để tách lớp. Tách lấy lớp nước - methanol một cách cẩn thận, tránh không để các tiểu phân rắn ở bề mặt giữa hai lớp lẫn vào. Tiến hành chiết một lần nữa như trên với 25 ml dung dịch A. Gộp các dịch chiết nước - methanol, thêm một dung dịch chứa 11 g *phen chua* (TT) trong 214 ml nước, sau đó thêm 50 ml *cloroform* (TT). Lắc mạnh 3 min, để tách lớp và lọc lớp *cloroform* qua giấy lọc đã thấm ướt trước bằng *cloroform* (TT) (giấy lọc Whatman số 1 là phù hợp), chú ý tránh không để các tiểu phân rắn ở bề mặt giữa hai lớp lẫn vào. Tiếp tục chiết như trên với lần lượt 50 ml và 10 ml *cloroform* (TT). Lọc các dịch chiết *cloroform* qua cùng một giấy lọc trên. Bốc hơi dịch lọc tới khô trên cách thủy. Hòa tan cần thu được trong 5 ml *cloroform* (TT) và chuyển vào bình định mức 10 ml với sự trợ giúp của *cloroform* (TT), pha loãng bằng *cloroform* (TT) vừa đủ 10 ml.

**Dung dịch thử (2):** Tiến hành chuẩn bị giống như dung dịch thử (1a), nhưng thêm 1,0 ml dung dịch phenacetin 0,050 % vào dung dịch *cloroform* trước khi pha loãng vừa đủ 10 ml.

**Thuốc kem có hàm lượng fluocinolon acetonid 0,01 %**

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch có chứa 0,01 % fluocinolon acetonid chuẩn và 0,002 % phenacetin (chuẩn nội) trong *cloroform*.

**Dung dịch thử (1):** Tiến hành chuẩn bị giống như dung dịch thử (1a) ở trên, nhưng sử dụng một lượng chế phẩm có chứa khoảng 1 mg fluocinolon acetonid.

*Dung dịch thử (2):* Tiến hành chuẩn bị giống như dung dịch thử (1), nhưng thêm 1,0 ml dung dịch phenacetin 0,02 % vào dung dịch cloroform trước khi pha loãng vừa đủ 10 ml.

*Thuốc kem có hàm lượng fluocinolon acetonid 0,00625 %*

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch có chứa 0,00625 % fluocinolon acetonid chuẩn và 0,00125 % phenacetin (chuẩn nội) trong cloroform.

*Dung dịch thử (1):* Tiến hành chuẩn bị giống như dung dịch thử (1a) ở trên, nhưng sử dụng một lượng chế phẩm có chứa 0,62 mg fluocinolon acetonid.

*Dung dịch thử (2):* Tiến hành chuẩn bị giống như dung dịch thử (1), nhưng thêm 1,0 ml dung dịch phenacetin 0,0125 % vào dung dịch cloroform trước khi pha loãng vừa đủ 10 ml.

*Thuốc kem có hàm lượng fluocinolon acetonid 0,0025 %*

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch có chứa 0,0025 % fluocinolon acetonid chuẩn và 0,0005 % phenacetin (chuẩn nội) trong cloroform.

*Dung dịch thử (1):* Tiến hành chuẩn bị giống như dung dịch thử (1a) ở trên, nhưng sử dụng một lượng chế phẩm có chứa 0,25 mg fluocinolon acetonid.

*Dung dịch thử (2):* Tiến hành chuẩn bị giống như dung dịch thử (1), nhưng thêm 1,0 ml dung dịch phenacetin 0,005 % vào dung dịch cloroform trước khi pha loãng vừa đủ 10 ml.

*Điều kiện sắc ký :*

Cột kích thước (20 cm × 5 mm) được nhồi pha tĩnh C (5µm) (Spherisorb ODS 1 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 243 nm.

Tốc độ dòng: 1,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với các dung dịch chuẩn và các dung dịch thử. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải ( $R_s$ ) giữa các pic fluocinolon acetonid và phenacetin phải lớn hơn 2, và các hệ số dung lượng ( $k'$ ) của fluocinolon acetonid và phenacetin là khoảng 3 và 2. Nếu các điều kiện trên không đạt được thì điều chỉnh nồng độ methanol trong pha động, tăng nồng độ methanol để giảm hệ số  $k'$  và giảm nồng độ methanol để tăng hệ số  $k'$ . Nếu điều chỉnh như vậy mà vẫn không thu được các điều kiện qui định thì cột sắc ký không phù hợp. Nếu giá trị  $k'$  thu được nằm trong điều kiện qui định nhưng giá trị  $R_s$  dưới 2 thì giảm 5 % nồng độ cloroform trong pha động để tăng thời gian lưu của cả fluocinolon acetonid và phenacetin và điều chỉnh lại giá trị  $k'$  tới các trị số qui định bằng cách tăng nồng độ methanol. Lặp lại quá trình điều chỉnh cloroform và methanol cho tới khi thu được các giá trị  $R_s$  và  $k'$  phù hợp.

Tính hàm lượng (%) fluocinolon acetonid,  $C_{24}H_{30}F_2O_6$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{24}H_{30}F_2O_6$  trong fluocinolon acetonid chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc chống viêm steroid dùng tại chỗ.

**Hàm lượng thường dùng**

0,01 %, 0,025 %, 0,05 %.

**VIÊN NÉN FUROSEMID****Tabletiae Furosemidi**

Là viên nén chứa furosemid.

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

Hàm lượng furosemid,  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 380 nm phải có 3 cực đại ở 228 nm và 271 nm và 333 nm.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 25 mg furosemid với 10 ml ethanol (TT), lọc và bốc hơi dịch lọc trên cách thủy tới khô. Hòa tan cặn trong 2,5 ml ethanol (TT) và thêm 2 ml dung dịch dimethylaminobenzaldehyd (TT), màu xanh lá tạo thành, sau đó chuyển sang màu đỏ sẫm.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Propanol - dung dịch đệm (30 : 70).

Dung dịch đệm: Hòa tan 2 g kali dihydrophosphat (TT) và 2,5 g cetrimid (TT) trong 700 ml nước, điều chỉnh pH đến 7,0 bằng amoniac (TT).

Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 20 mg furosemid và hòa tan trong vừa đủ 50 ml pha động, lắc đều, lọc.

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

Điều kiện sắc ký:

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 238 nm.

Thể tích tiêm: 100 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, thời gian chạy sắc ký bằng 3 lần thời gian lưu của pic chính. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, không được có pic phụ nào có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %); tổng diện tích tất cả các pic phụ không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 5,8 (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng (nếu cần) dịch lọc bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ furosemid khoảng 0,001 %. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 277 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch đệm phosphat pH 5,8 (TT) làm mẫu trắng. Tiến hành đo song song với dung dịch furosemid chuẩn có nồng độ 0,001 % pha trong dung dịch đệm phosphat pH 5,8 (TT). Tính lượng furosemid,  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ , hòa tan trong viên.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % lượng furosemid,  $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 20 mg furosemid cho vào bình định mức 100 ml và lắc với 60 ml dung dịch natri



## TCVN I-3:2017

*hydroxyd 0,1 M (TT)* trong 10 min. Thêm *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* đến định mức, lắc đều. Lọc và bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 5 ml *dung dịch lọc* này vào bình định mức 100 ml, pha loãng đến định mức bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của *dung dịch* thu được ở bước sóng cực đại 271 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M(TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng furosemid,  $C_{12}H_{11}ClN_2O_6S$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 580 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 271 nm.

### **Bảo quản**

Trong lọ kín hoặc ép vỉ bầm, để nơi mát, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Thuốc lợi tiểu.

### **Hàm lượng thường dùng**

20 mg; 40 mg.

**THUỐC NHỎ MẮT GENTAMICIN*****Collyrium Gentamicini***

Thuốc nhỏ mắt gentamicin là dung dịch vô khuẩn của gentamicin sulfat trong nước, có thể có thêm tá dược thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ mắt" (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng gentamicin** từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**pH**

6,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

**Định tính**

A. Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển:* Sau khi lắc đều và để tách lớp, lấy lớp dưới của hỗn hợp đồng thể tích *cloroform - amoniac - methanol*.

*Dung dịch đối chiếu:* Hòa tan gentamicin sulfat trong nước để thu được dung dịch có nồng độ 1 mg/ml.

*Dung dịch thử:* Pha loãng một thể tích chế phẩm với nước để thu được dung dịch có nồng độ gentamicin sulfat khoảng 1 mg/ml.

*Cách tiến hành:*

Chấm riêng biệt 20  $\mu$ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Để khô vết chấm. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều cao của bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Phát hiện vết trên hơi iod hoặc phun *dung dịch ninhydrin 0,3 % trong ethanol (TT)* và sấy bản mỏng ở nhiệt độ 105 °C trong 5 min. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có 3 vết chính tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với 3 vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Trong phần Thành phần của gentamicin sulfat, trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, thời gian lưu của 4 pic chính phải tương đương với thời gian lưu của 4 pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

**Thành phần của gentamicin sulfat**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Pha dung dịch *natri heptansulfonat monohydrat* 0,025 M trong hỗn hợp dung môi: *Methanol - nước - acid acetic băng* (70 : 25 : 5).

*Dung dịch chuẩn:* Pha dung dịch gentamicin sulfat chuẩn 0,065 % trong nước. Lấy 10 ml dung dịch thu được cho vào bình định mức dung tích 25 ml, thêm 5 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ. Thêm vào hỗn hợp 4 ml *thuốc thử phthalaldehyd (TT)*, trộn đều. Bổ sung *methanol (TT)* tới định mức. Đun nóng 60 °C trong cách thủy 15 min, để nguội. Nếu dung dịch không dùng ngay, cần bảo quản lạnh ở 0 °C và sử dụng trong vòng 4 h.

*Dung dịch thử:* Chuẩn bị như dung dịch chuẩn, nhưng thay 10 ml dung dịch gentamicin sulfat chuẩn bằng 10 ml chế phẩm thử đã được pha loãng với nước để thu được dung dịch có nồng độ tương đương 0,045 % gentamicin.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (10 cm đến 12,5 cm  $\times$  4,6 mm đến 5,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5  $\mu$ m).

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại đặt ở bước sóng 330 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

*Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu của thành phần  $C_2$  từ 10 min đến 20 min và các pic được tách hoàn toàn với các thời gian lưu tương đối so với thành phần  $C_2$  (thành phần  $C_2$ : 1,00) như sau: Thuốc thử: 0,13; thành phần  $C_1$ : 0,27; thành phần  $C_{1a}$ : 0,65; thành phần  $C_{2a}$ : 0,85.

Điều chỉnh độ nhạy để chiều cao pic của thành phần  $C_1$  chiếm khoảng 75 % thang đo. Kẻ một đường ngang trên sắc ký đồ nối chân các pic, đo chiều cao của mỗi pic. Cũng tiến hành như vậy với dung dịch

## TCVN I-3:2017

thử. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa các pic của thành phần  $C_{2a}$  và  $C_2$  không nhỏ hơn 1,3.

Từ chiều cao của các pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và các tỷ lệ thành phần tương ứng đã biết trong dung dịch chuẩn, tính được tỷ lệ các thành phần  $C_1$ ,  $C_{1a}$ ,  $C_{2a}$  và  $C_2$  trong chế phẩm thử theo cách tính trong phần Thành phần gentamicin trong chuyên luận Gentamicin sulfate.

Các tỷ lệ phải nằm trong giới hạn sau:

$C_1$ : 25,0 % đến 50,0 %.

$C_{1a}$ : 10,0 % đến 35,0 %.

$C_2 + C_{2a}$ : 25,0 % đến 55,0 %.

### Định lượng

Theo phương pháp "Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục 13.9).

Tính hàm lượng gentamicin trong thuốc nhỏ mắt, 1 mg gentamicin base tương ứng với 1000 IU.

### Bảo quản

Nơi mát, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Kháng sinh.

### Hàm lượng thường dùng

0,3 %.

**THUỐC TIÊM GENTAMICIN*****Injectio Gentamicini***

Thuốc tiêm gentamicin là dung dịch vô khuẩn chứa gentamicin sulfat trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng gentamicin, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**pH**

3,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

**Định tính**

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

*Bản mỏng:* Silica gel G.

*Dung môi:* Sau khi lắc đều và để tách lớp, lấy lớp dưới của hỗn hợp đồng thể tích amoniac - cloroform - methanol.

*Dung dịch đối chiếu:* Hòa tan 10 mg gentamicin sulfat chuẩn trong 10 ml nước.

*Dung dịch thử:* Pha loãng chế phẩm với nước để được dung dịch chứa khoảng 1 mg gentamicin sulfat trong 1 ml.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt 20  $\mu$ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Sau khi triển khai dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy ra để khô ngoài không khí. Phát hiện trong hơi iod hoặc phun *dung dịch ninhydrin trong ethanol (TT)* và sấy bản mỏng ở 105 °C trong 5 min. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có 3 vết chính có cùng giá trị  $R_f$  và màu sắc với ba vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Trong phần Thành phần của gentamicin sulfat, thời gian lưu của 4 pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương đương với thời gian lưu của 4 pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu.

**Thành phần của gentamicin sulfat**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Pha dung dịch natri heptansulfonat monohydrat 0,025 M trong hỗn hợp: Methanol - nước - acid acetic băng (70 : 25 : 5).

*Dung dịch chuẩn:* Thêm 5 ml methanol (TT) vào 10 ml dung dịch gentamicin sulfat chuẩn có nồng độ 0,065 %, lắc đều và thêm 4 ml thuốc thử phthalaldehyd (TT), lắc đều và thêm methanol (TT) vừa đủ 25 ml. Đun trong cách thủy ở 60 °C, trong 15 min, để nguội. Nếu dung dịch không đông ngay, để lạnh ở 0 °C và sử dụng trong vòng 4 h.

*Dung dịch thử:* Cũng chuẩn bị như trên nhưng thay 10 ml dung dịch gentamicin sulfat chuẩn bằng 10 ml dung dịch thử có nồng độ khoảng 0,045 % gentamicin.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (10 cm đến 12,5 cm x 4,6 mm đến 5 mm) được nhồi pha tĩnh C (5  $\mu$ m) (cột ODS Hypersil là thích hợp).

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại ở bước sóng 330 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

*Cách tiến hành:* Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu của thành phần  $C_2$  từ 10 đến 20 min và các pic được tách hoàn toàn với các thời gian lưu tương đối (so với thành phần  $C_2$ : 1,00) như sau: Thuốc thử: 0,13; thành phần  $C_1$ : 0,27; thành phần  $C_{1a}$ : 0,65; thành phần  $C_{2a}$ : 0,85.

## TCVN I-3:2017

Điều chỉnh độ nhạy để chiều cao pic của thành phần  $C_1$  chiếm khoảng 75 % của thang đo. Kẻ một đường ngang trên sắc ký đồ nối chân các pic, đo chiều cao của mỗi pic. Cũng tiến hành như vậy với dung dịch thử. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa các pic của thành phần  $C_{2a}$  và  $C_2$  không nhỏ hơn 1,3.

Từ chiều cao của các pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và các tỷ lệ thành phần tương ứng đã biết trong dung dịch chuẩn, tính được tỷ lệ các thành phần  $C_1$ ,  $C_{1a}$ ,  $C_{2a}$ ,  $C_2$  trong chế phẩm thử theo cách tính ở mục Thành phần gentamycin trong chuyên luận Gentamycin sulfat.

Các tỷ lệ phải nằm trong giới hạn sau:

$C_1$ : 25,0 % đến 50,0 %.

$C_{1a}$ : 10,0 % đến 35,0 %.

$C_2 + C_{2a}$ : 25,0 % đến 55,0 %.

### Nội độc tố vi khuẩn

Tiến hành theo chuyên luận "Phép thử nội độc tố vi khuẩn" (Phụ lục 13.2).

Pha loãng dung dịch tiêm nếu cần thiết với nước BET để có nồng độ tương đương khoảng 10 mg gentamicin/ml (Dung dịch A). Giới hạn nồng độ nội độc tố vi khuẩn của dung dịch A là 16,7 EU trong 1 ml. Tiến hành phép thử sử dụng giá trị pha loãng cực đại của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

### Định lượng

Tiến hành theo chuyên luận "Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục 13.9).

Hoạt lực lý thuyết của gentamycin là 1000 đơn vị (IU) trong 1 mg.

### Bảo quản

Để ở nơi mát, không quá 25 °C.

### Loại thuốc

Kháng sinh.

### Hàm lượng thường dùng

80 mg/2 ml; 40 mg/1 ml và 40 mg/2 ml.

**VIÊN NÉN GLICLAZID****Tabellae Gliclazid**

Là viên nén chứa gliclazid.

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

Hàm lượng gliclazid,  $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ , từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng khoảng 0,4 g gliclazid với 10 ml *dichloromethan* (TT), lọc và bay hơi dịch lọc đến khô. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản phẩm được phải phù hợp với phở hồng ngoại đối chiếu của gliclazid.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường hòa tan:** 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 7,4 (TT).

**Tốc độ quay:** 100 r/min.

**Thời gian:** 45 min.

**Cách tiến hành:**

**Dung dịch thử:** Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Nếu cần, pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ gliclazid khoảng 12,5 µg/ml.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan 62,0 mg gliclazid chuẩn trong 20 ml *methanol* (TT), thêm môi trường hòa tan vừa đủ 100,0 ml và pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với môi trường hòa tan.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch ở bước sóng 226 nm và 290 nm trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Hiệu chỉnh độ hấp thụ đo được ở 226 nm bằng cách trừ độ hấp thụ đo được ở 290 nm. Tính hàm lượng gliclazid,  $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ , đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đã hiệu chỉnh của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{15}H_{21}N_3O_3S$  của gliclazid chuẩn.

**Yêu cầu:** Không được ít hơn 70 % lượng gliclazid,  $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch trước khi dùng.

**Pha động, điều kiện sắc ký, dung môi pha mẫu:** Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.

**Dung dịch thử:** Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg gliclazid chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 40 ml *acetonitril* (TT), lắc để hòa tan. Pha loãng bằng nước đến định mức và lắc đều, lọc.

**Dung dịch đối chiếu:** Hút chính xác 2,0 ml dung dịch thử vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này bằng dung môi pha mẫu vừa đủ 50,0 ml.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu. Số đĩa lý của cột không được nhỏ hơn 3000.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian rửa giải gấp hai lần thời gian lưu của pic gliclazid. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của mỗi pic tạp chất không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %). Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn hai lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,4 %).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch trước khi dùng.

**Pha động:** *Triethylamin - acid trifluoroacetic- acetonitril - nước* (0,1 : 0,1 : 40 : 60). Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

**Dung môi pha mẫu:** *Nước - acetonitril* (60 : 40).

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg gliclazid chuyển vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng dung môi pha mẫu đến định mức và lắc đều. Lọc qua giấy lọc. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml và pha loãng bằng dung môi pha mẫu vừa đủ đến vạch, lắc đều.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan chính xác khoảng 10 mg gliclazid chuẩn trong 20 ml *acetonitril* (TT), sau đó pha loãng với *nước* vừa đủ 50,0 ml.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 235 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic gliclazid và pic tạp liền kề (nếu có) không nhỏ hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic gliclazid giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %, số đĩa lý của cột không được nhỏ hơn 3000.

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

Tính hàm lượng gliclazid,  $C_{15}H_{21}N_3O_3S$ , trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{15}H_{21}N_3O_3S$  trong gliclazid chuẩn.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Chống đái tháo đường.

**Hàm lượng thường dùng**

80 mg.

**THUỐC TIÊM GLUCOSE*****Injectio Glucosi***

Là dung dịch vô khuẩn của glucose khan hoặc glucose ngâm một phần tử nước trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm không được pha thêm chất bảo quản, sau khi pha chế phải tiệt khuẩn ngay. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng glucose,  $C_6H_{12}O_6$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu hoặc màu hơi vàng nhưng không đậm hơn màu vàng nhạt.

**Định tính**

A. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm 5 ml *thuốc thử Fehling (TT)*. Đun sôi sẽ xuất hiện tủa đồng (I) oxyd có màu đỏ gạch.

B. Dung dịch thu được trong phần định lượng có độ quay cực hữu tuyến.

**5-Hydroxymethylfurfural và các chất liên quan**

Pha loãng một thể tích chế phẩm tương ứng với 1,0 g glucose với nước thành 250 ml. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 284 nm không được lớn hơn 0,25.

**pH**

3,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Sử dụng dung dịch được chuẩn bị bằng cách pha loãng chế phẩm với nước (nếu cần) để được dung dịch có nồng độ glucose 5 % và thêm vào 100 ml dung dịch này 0,3 ml *dung dịch kali clorid bão hòa (TT)*.

**Định lượng**

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với 2 đến 5 g glucose khan, thêm 0,2 ml *dung dịch amoniac 5 M (TT)* và thêm nước vừa đủ 100 ml. Trộn đều, để yên 30 min rồi xác định góc quay cực trong ống dài 2 dm (Phụ lục 6.4).

Giá trị góc quay cực đo được nhân với 0,9477 là khối lượng tính ra gam của glucose,  $C_6H_{12}O_6$ , có trong thể tích chế phẩm lấy ra định lượng.

**Bảo quản**

Chế phẩm thường được đóng trong ống thủy tinh 5 ml hàn kín. Để ở nơi không quá 25 °C. Tránh ánh sáng.

**Hàm lượng thường dùng**

1,5 g/5 ml (tính theo glucose khan).





**THUỐC TIÊM TRUYỀN GLUCOSE*****Infusio Glucosi***

Là dung dịch vô khuẩn của glucose khan hoặc glucose ngâm một phần tử nước trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm không được pha thêm chất bảo quản, sau khi pha chế phải tiệt khuẩn ngay.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" mục "Thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng glucose,  $C_6H_{12}O_6$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm 5 ml thuốc thử *Fehling* (TT). Đun sôi sẽ xuất hiện tủa đồng (I) oxyd có màu đỏ gạch.

B. Dung dịch thu được trong phần định lượng có độ quay cực hữu tuyến.

**5-Hydroxymethylfurfural và các chất liên quan**

Pha loãng một thể tích chế phẩm tương ứng với 1,0 g glucose với nước thành 250 ml. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 284 nm không được lớn hơn 0,25.

**pH**

3,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Sử dụng dung dịch được chuẩn bị bằng cách pha loãng chế phẩm với nước (nếu cần) để được dung dịch có nồng độ glucose 5 % và thêm vào 100 ml dung dịch này 0,3 ml dung dịch kali clorid bão hòa (TT).

**Định lượng**

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với 2 đến 5 g glucose khan, thêm 0,2 ml dung dịch amoniac 5 M (TT) và thêm nước vừa đủ 100 ml. Trộn đều, để yên 30 min rồi xác định góc quay cực trong ống dài 2 dm (Phụ lục 6.4).

Giá trị góc quay cực đo được nhân với 0,9477 là khối lượng tính ra gam của glucose,  $C_6H_{12}O_6$ , có trong thể tích chế phẩm lấy ra định lượng.

**Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)**

Pha loãng dung dịch tiêm nếu cần thiết với nước BET để có nồng độ tương đương 50,0 mg glucose trong

1 ml (dung dịch A). Giới hạn nồng độ nội độc tố của dung dịch A là 0,25 đơn vị trong 1 ml. Tiến hành thử nghiệm sử dụng giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

**Giới hạn tiểu phân**

Khi chế phẩm được đóng ở thể tích 100 ml trở lên, tiến hành xác định giới hạn tiểu phân (Phụ lục 11.8). Chế phẩm phải đạt yêu cầu của phép thử A. Xác định giới hạn tiểu phân không nhìn thấy bằng mắt thường.

**Bảo quản**

Chế phẩm được đóng trong chai nút kín, để ở nơi không quá 25 °C.

**Nồng độ thường dùng**

5 %, 10 %, 20 %, 30 %.



## VIÊN NÉN GLUCOSAMIN

### *Tabellae Glucosamini*

Là viên nén chứa glucosamin hydroclorid hoặc glucosamin sulfat natri clorid hoặc glucosamin sulfat kali clorid hoặc hỗn hợp của các muối glucosamin trên.

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

Hàm lượng glucosamin,  $C_6H_{13}NO_5$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Định tính

A. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng thời gian lưu với pic glucosamin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 60 mg glucosamin với 10ml nước, lọc. 2 ml dịch lọc phải cho phản ứng định tính (A) của clorid (Phụ lục 8.1)

C. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg glucosamin với 10 ml nước, lọc. 5 ml dịch lọc phải cho phản ứng định tính của sulfat (Phụ lục 8.1) (Phép thử chỉ thực hiện đối với viên có chứa glucosamin sulfat natri clorid hoặc glucosamin sulfat kali clorid).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy

*Môi trường hòa tan:* 900 ml nước.

*Tốc độ quay:* 75 r/min.

*Thời gian:* 60 min.

*Cách tiến hành:* Xác định lượng glucosamin hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Dung dịch đệm phosphat:* Trộn 1,0 ml acid phosphoric (TT) với 2000 ml nước, điều chỉnh pH đến 3,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 30 % (TT).

*Pha động:* Dung dịch đệm phosphat - acetonitril (3 : 2).

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch glucosamin hydroclorid chuẩn trong nước có nồng độ tương đương với nồng độ của dung dịch thử.

*Dung dịch thử:* Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan chế phẩm, lọc (bỏ dịch lọc đầu).

*Điều kiện sắc ký:*

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

Tốc độ dòng: 0,6 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 195 nm.

Thể tích tiêm: 10  $\mu$ l.

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

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

Tính lượng glucosamin ( $C_6H_{13}NO_5$ ) hòa tan từ mỗi viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_6H_{13}NO_5$  trong glucosamin hydroclorid chuẩn.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 75 % lượng glucosamin,  $C_6H_{13}NO_5$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

#### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Dung dịch đệm:* Hòa tan 3,5 g dikali hydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, thêm 0,25 ml amoniac (TT), pha loãng với nước vừa đủ 1000 ml, trộn đều. Điều chỉnh đến pH 7,5 bằng acid phosphoric (TT).

*Pha động:* Dung dịch đệm - acetonitril (25 : 75). Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

*Dung môi pha mẫu:* Nước - acetonitril (50 : 50).

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 300 mg glucosamin chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm

## TCVN 1-3:2017

60 ml dung môi pha mẫu và lắc siêu âm 10 min. Sau đó lắc cơ học trong 15 min, thêm dung môi pha mẫu đến định mức. Trộn đều và lọc.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng glucosaminhydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ glucosamin khoảng 3,0 mg/ml.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *aminopropyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 195 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Thời gian lưu của glucosamin khoảng 10 min, ngoài ra trên sắc ký đồ có thêm một pic phụ gần với thể tích rỗng do sự có mặt của ion clorid. Hệ số đối xứng của pic glucosamin không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic glucosamin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %. Số đĩa lý thuyết của cột phải không nhỏ hơn 1500.

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

Tính hàm lượng của glucosamin,  $C_6H_{13}NO_5$ , trong viên dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử; hàm lượng  $C_6H_{13}NO_5$  trong glucosamin hydroclorid chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Dùng cho bệnh nhân thoái hóa khớp.

**Hàm lượng thường dùng**

250 mg, 500 mg.

**VIÊN NÉN GRISEOFULVIN*****Tabellae Griseofulvini***

Là viên nén chứa griseofulvin.

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

Hàm lượng griseofulvin,  $C_{17}H_{17}ClO_6$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với 125 mg griseofulvin với 20 ml *cloroform* (TT), thêm 1 g *natri sulfat khan* (TT), lắc đều và lọc. Bốc hơi dịch lọc đến khô và sấy ở áp suất giảm không quá 0,7 kPa trong 1 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của griseofulvin.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 80 mg griseofulvin với 150 ml *ethanol* 96 % (TT) trong 20 phút. Pha loãng với *ethanol* 96 % (TT) đến vừa đủ 200 ml và lọc. Pha loãng tiếp 2 ml dịch lọc thành 100 ml với *ethanol* 96 % (TT). Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ 240 nm đến 400 nm phải có hai cực đại hấp thụ ở 291 nm, 325 nm và một vai ở 250 nm.

C. Hòa tan 5 mg bột viên trong 1 ml *acid sulfuric đậm đặc* (TT) và thêm 5 mg *kali dicromat* (TT) đã được nghiền mịn, xuất hiện màu đỏ.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị*: Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan*: 1000 ml dung dịch *natri lauryl sulfat* 1,5 %.

*Tốc độ quay*: 100 r/min.

*Thời gian*: 45 min.

*Cách tiến hành*: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan chế phẩm, lọc (bỏ dịch lọc đầu).

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được ở bước sóng cực đại 291 nm, pha loãng dịch lọc (nếu cần) bằng *methanol* 80 %. Tính lượng griseofulvin,  $C_{17}H_{17}ClO_6$ , được hòa tan từ viên theo A (1 %, 1cm). Lấy 725 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 291 nm.

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

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Hòa tan 50 mg 9,10-diphenylanthracen (chuẩn nội) trong *cloroform* (TT) vừa đủ 50 ml (Dung dịch A).

*Dung dịch (1)*: Hòa tan 5 mg griseofulvin đối chiếu trong *cloroform* (TT), thêm 2 ml dung dịch A và *cloroform* (TT) vừa đủ 200 ml. Bốc hơi 20 ml dung dịch này còn khoảng 1 ml.

*Dung dịch (2)*: Thêm 60 ml *cloroform* (TT) vào một lượng bột viên tương ứng với 50 mg griseofulvin, vừa đun vừa lắc ở 60 °C trong 20 min, làm nguội và pha loãng thành 100 ml bằng *cloroform* (TT). Ly tâm và bốc hơi 20 ml lớp chất lỏng trong ở trên còn khoảng 1 ml.

*Dung dịch (3)*: Chuẩn bị như dung dịch (2) nhưng thêm 1 ml dung dịch A trước khi pha loãng thành 100 ml bằng *cloroform* (TT).

*Điều kiện sắc ký*:

Cột thủy tinh (1 m × 4 mm) được nhồi chất mang *diatomit* đã được rửa bằng acid và silan hóa tẩm 1 % (k/k) pha tñnh *cyanopropylmethyl phenyl methyl silicon* (OV-225 là thích hợp).

Duy trì nhiệt độ cột ở 250 °C.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch (3), nếu có xuất hiện các pic tương ứng với dechlorgriseofulvin (thời gian lưu bằng khoảng 0,6 lần thời gian lưu của griseofulvin) và/hoặc pic tương ứng với dehydrogriseofulvin (thời gian lưu bằng khoảng 1,4 lần thời gian lưu của griseofulvin) thì tỷ số giữa diện tích của pic tương ứng với dechlorgriseofulvin và pic tương ứng với dehydrogriseofulvin trên diện tích pic

chất chuẩn nội lần lượt phải không quá 0,6 lần và 0,15 lần tỷ số giữa diện tích của pic griseofulvin trên diện tích pic chất chuẩn nội trên sắc ký đồ thu được của dung dịch (1).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Trộn một hỗn hợp gồm 57 thể tích *dung dịch kali dihydrophosphat 0,05 M (TT)*, 38 thể tích *acetonitril (TT)* và 5 thể tích *methanol (TT)*. Điều chỉnh pH của hỗn hợp đến  $3,7 \pm 0,2$  bằng *acid phosphoric (TT)*.

**Dung dịch chuẩn nội:** Chuẩn bị một dung dịch diazepam trong *ethanol (TT)* có nồng độ 0,7 mg/ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên. Nghiền viên thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg griseofulvin, chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 70 ml *ethanol (TT)*, lắc siêu âm 30 min, để nguội về nhiệt độ phòng. Thêm *ethanol (TT)* đến định mức và trộn đều. Lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc thu được cho vào bình định mức 50 ml, thêm chính xác 5,0 ml dung dịch chuẩn nội rồi pha loãng với *ethanol (TT)* đến định mức và trộn đều.

**Dung dịch chuẩn:** Chuẩn bị tương tự như dung dịch thử, nhưng thay bột viên bằng một lượng cân chính xác khoảng 100 mg griseofulvin chuẩn.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) có chứa pha tĩnh C (5 μm hoặc 10 μm) (cột Lichrosorb RP18 là thích hợp).

Detector tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn theo chỉ dẫn trong phần cách tiến hành ở dưới đây. Hiệu lực cột xác định trên pic chính griseofulvin không ít hơn 800 đĩa lý thuyết. Hệ số phân giải giữa các pic của griseofulvin và diazepam phải lớn hơn 1,5.

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

Tính hàm lượng griseofulvin,  $C_{17}H_{17}ClO_6$ , trong viên từ tỷ số giữa diện tích pic griseofulvin trên diện tích pic diazepam thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và tỷ số giữa diện tích pic griseofulvin trên diện tích pic diazepam thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, và hàm lượng  $C_{17}H_{17}ClO_6$  của griseofulvin chuẩn.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín.

**Loại thuốc**

Thuốc kháng nấm.

**Hàm lượng thường dùng**

0,1 g; 0,25 g.

**VIÊN NÉN HALOPERIDOL*****Tabellae Haloperidoli***

Là viên nén chứa haloperidol.

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

Hàm lượng haloperidol,  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Cân một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 10 mg haloperidol, thêm 10 ml nước và 1 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), lắc kỹ và chiết với 10 ml ether (TT). Lọc dịch chiết ether qua lớp bông, bốc hơi dịch lọc đến khô và sấy cần thu được ở nhiệt độ 60 °C, áp suất không quá 0,7 kPa. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của haloperidol hay với phổ của haloperidol chuẩn.

**Tạp chất liên quan**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Amoniac đậm đặc - dung dịch amoni acetat - nước - 1,4-dioxan (0,5 : 20 : 20 : 60).*

*Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg haloperidol với 10 ml cloroform (TT), lọc và bốc hơi dịch lọc đến khô. Hòa tan cần trong 1 ml cloroform (TT).*

*Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích bằng cloroform (TT).*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí. Sấy bản mỏng dưới dòng khí ấm trong 15 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.*

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử cũng không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu cho vết rõ ràng.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Áp dụng cho viên nén có hàm lượng haloperidol dưới 2 mg.

*Pha động: Dung dịch amoni acetat 1,0 % - acetonitril (55 : 45).*

*Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng haloperidol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,005 %.*

*Dung dịch thử: Cho 1 viên nén vào 10 ml pha động, để cho viên rã hoàn toàn và lắc siêu âm 2 min, ly tâm để thu được dung dịch trong. Pha loãng bằng pha động (nếu cần) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,005 %.*

*Điều kiện sắc ký:*

*Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).*

*Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 247 nm.*

*Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.*

*Thể tích tiêm: 20 µl.*

*Cách tiến hành:*

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

*Tính hàm lượng haloperidol,  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ , có trong một viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$  của haloperidol chuẩn.*

**Định lượng**

*Viên nén có hàm lượng haloperidol không dưới 2 mg*

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động và điều kiện sắc ký thực hiện như trong phần Độ đồng đều hàm lượng.*



## **TCVN I-3:2017**

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng haloperidol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,020 %.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg haloperidol vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động và lắc siêu âm 2 min. Pha loãng bằng pha động tới định mức, lắc đều. Lọc.

**Cách tiến hành:**

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

Tính hàm lượng haloperidol,  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$ , có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{21}H_{23}ClFNO_2$  của haloperidol chuẩn.

**Viên nên có hàm lượng haloperidol dưới 2 mg**

Sử dụng giá trị trung bình của 10 kết quả thu được trong phần Độ đồng đều hàm lượng.

**Bảo quản**

Trọng đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc an thần.

**Hàm lượng thường dùng**

0,5 mg, 1mg, 1,5 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg và 20 mg.

**VIÊN NÉN HYDROCHLOROTHIAZID*****Tabellae Hydrochlorothiazidi***

Là viên nén chứa hydrochlorothiazid.

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 hydrochlorothiazid,  $C_7H_6ClN_3O_4S_2$ , từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>*

*Dung môi khai triển: Ethyl acetat (TT)*

*Dung dịch thử:* Hòa tan một lượng bột viên đã nghiền nhỏ có chứa 10 mg hydrochlorothiazid với 10 ml acetone (TT), lọc.

*Dung dịch đối chiếu:* Pha dung dịch hydrochlorothiazid chuẩn 0,1 % trong acetone (TT).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra làm khô bằng một luồng khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Sau đó tiếp tục phun bản mỏng *dung dịch acid sulfuric 20 % trong ethanol 96 % (TT)*. Sấy bản mỏng ở 105 °C trong 30 min và ngay lập tức đặt vào bình thủy tinh kín chứa hơi acid nitric trong 15 min [hơi acid nitric có thể được tạo ra bằng cách nhỏ từng giọt *dung dịch acid sulfuric 7 M (TT)* vào một dung dịch chứa 10 % natri nitrit (TT) và 3 % kali iodid (TT)]. Đặt bản mỏng dưới một luồng khí ẩm trong 15 min và phun *dung dịch N-(1-naphthyl) ethylendiamin dihydrochlorid 0,5 % trong ethanol 96 %*. Nếu cần, để khô và phun lại một lần nữa.

Ở mỗi cách phát hiện, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc và độ đậm với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động A: Tetrahydrofuran - methanol - dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT<sub>1</sub>) (10 : 60 : 940).*

*Pha động B: Tetrahydrofuran - methanol - dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT<sub>1</sub>) (50 : 500 : 500).*

*Dung dịch thử:* Chiết một lượng bột thuốc đã nghiền chứa 50 mg hydrochlorothiazid với 25 ml hỗn hợp đồng thể tích acetonitril (TT) và methanol (TT) (dung môi A) và pha loãng thành 100 ml bằng *dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT<sub>1</sub>)*. Lọc qua phễu lọc sợi thủy tinh (Whatman 0,45  $\mu$  GD/X là loại thích hợp).

*Dung dịch đối chiếu (1):* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp *methanol - acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT<sub>1</sub>) (1 : 1 : 2)*.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Hòa tan 15 mg hydrochlorothiazid chuẩn và 15 mg clorothiazid chuẩn trong 25 ml dung môi A rồi pha loãng thành 100 ml bằng *dung dịch đệm phosphat pH 3,2 (TT<sub>1</sub>)*. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với dung môi A.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (10 cm  $\times$  4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (3  $\mu$ m) (Cột Phenosphere ODS 3  $\mu$  là phù hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 224 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

*Cách tiến hành:*

Cân bằng cột ít nhất 20 min bằng pha động A.

Sử dụng chương trình gradient dung môi như sau:

| Thời gian<br>(min) | Pha động A<br>(% t/t) | Pha động B<br>(% t/t) | Chú thích                          |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|
| 0 - 17             | 100 → 55              | 0 → 45                | Gradient tuyến tính                |
| 17 - 30            | 55                    | 45                    | Đẳng dòng                          |
| 30 - 35            | 55 → 100              | 45 → 0                | Gradient tuyến tính                |
| 35 - 50            | 100                   | 0                     | Đẳng dòng                          |
| 50 = 0             | 100                   | 0                     | Trở về thành phần dung môi ban đầu |

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2), hệ số phân giải giữa pic hydrochlorothiazid và clorothiazid không nhỏ hơn 2,5. Nếu cần thì điều chỉnh tỉ lệ pha động hoặc chương trình thời gian của gradient tuyến tính.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1 %) và tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2,5 %).

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

#### Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 30 mg hydrochlorothiazid, thêm 50 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), lắc 20 min và thêm dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) đến vừa đủ 100 ml. Lắc đều, lọc, hút chính xác 5 ml dịch lọc pha loãng đến vừa đủ 100 ml bằng nước. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở cực đại 273 nm.

Tính hàm lượng hydrochlorothiazid,  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ , theo A (1 %, 1cm). Lấy 520 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 273 nm.

#### Bảo quản

Trong bao bì kín.

#### Loại thuốc

Thuốc lợi tiểu.

#### Hàm lượng thường dùng

25 mg, 100 mg.

**THUỐC TIÊM HYDROCORTISON ACETAT*****Injectio Hydrocortisoni acetat***

Là hỗn dịch vô khuẩn của hydrocortison acetat trong dung môi thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu qui định về hỗn dịch tiêm trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng hydrocortison acetat,  $C_{23}H_{32}O_6$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Hỗn dịch màu trắng.

**Định tính**

Lấy chính xác một thể tích hỗn dịch tiêm tương ứng với khoảng 50 mg hydrocortison acetat, chiết 2 lần, mỗi lần với 10 ml ether không có peroxyl (TT), bỏ dịch chiết ether. Lọc lớp nước còn lại qua phễu hút chân không. Rửa cặn trên phễu lọc với từng lượng nước nhỏ. Sấy khô cặn ở 105 °C trong 1 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của hydrocortison acetat.

**pH**

5,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

**Định lượng**

**Dung dịch chuẩn:** Chuẩn bị một dung dịch của hydrocortison acetat chuẩn trong ethanol 96 % (TT) có nồng độ 0,01 mg/ml. Lấy chính xác 20 ml dung dịch trên cho vào bình nón nút mài 50 ml (bình A).

**Dung dịch thử:** Lấy chính xác một thể tích hỗn dịch chế phẩm tương ứng với khoảng 50 mg hydrocortison acetat, pha loãng với nước thành 15 ml. Chiết 4 lần, mỗi lần với 25 ml cloroform (TT), lọc dịch chiết cloroform qua bông đã tẩm ướt bằng cloroform (TT) vào bình định mức 250 ml, thêm cloroform (TT) đến định mức, lắc đều. Lấy chính xác 10 ml dung dịch trên vào bình định mức 100 ml, thêm cloroform (TT) tới định mức. Lấy chính xác 10 ml dung dịch thu được cho vào bình nón nút mài 50 ml, bốc hơi cloroform trên cách thủy đến khô, để nguội, hòa tan cặn trong 20,0 ml ethanol 96 % (TT) (bình B).

Thêm vào mỗi bình chuẩn (A) và bình thử (B) 2,0 ml dung dịch xanh tetrazolium 0,5 % trong ethanol 96 % (TT), tiếp tục thêm 2,0 ml hỗn hợp gồm ethanol 96 % (TT) và dung dịch tetramethyl amoni hydroxyd (TT) (9 : 1). Để yên trong tối 90 min. Song song tiến hành một mẫu trắng trong cùng điều kiện với 20,0 ml ethanol 96 % (TT).

Đo ngay độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 525 nm, trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng được chuẩn bị ở trên.

Tính hàm lượng hydrocortison acetat,  $C_{23}H_{32}O_6$ , trong mỗi ml hỗn dịch tiêm dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{23}H_{32}O_6$  trong hydrocortison acetat chuẩn.

**Bảo quản**

Đựng trong chai lọ kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc chống viêm steroid.

**Hàm lượng thường dùng**

25 mg/ml, 50 mg/ml.



**THUỐC MỠ HYDROCORTISON ACETAT*****Unguentum Hydrocortisoni acetat***

Là thuốc mỡ dùng ngoài, để bôi trên da có chứa hydrocortison acetat. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc mỡ dùng trên da và niêm mạc" (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng hydrocortison acetat,  $C_{23}H_{32}O_6$ , từ 90,0 % đến 110 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải cho pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic hydrocortison acetat trong sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Diclormethan - ether - methanol - nước (77 : 15 : 8 : 1,2)*

**Đối với thuốc mỡ có chứa trên 0,5 % (kl/kl) hydrocortison acetat**

*Dung dịch thử:* Phân tán một lượng chế phẩm có chứa 25 mg hydrocortison acetat trong 5 ml hexan (TT) nóng, làm nguội, chiết với 10 ml methanol 90 % và lọc.

*Dung dịch đối chiếu:* Sử dụng một hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch thử ở trên và một dung dịch có chứa 0,25 % hydrocortison acetat chuẩn trong methanol (TT).

**Đối với thuốc mỡ có chứa không lớn hơn 0,5 % (kl/kl) hydrocortison acetat**

*Dung dịch thử:* Phân tán một lượng chế phẩm có chứa 5 mg hydrocortison acetat trong 5 ml hexan (TT) nóng, làm nguội, chiết với 10 ml methanol 90 % và lọc.

*Dung dịch đối chiếu:* Sử dụng một hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch thử ở trên và một dung dịch có chứa 0,05 % hydrocortison acetat chuẩn trong methanol (TT).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt 5  $\mu$ l mỗi một dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí. Phun thuốc thử hiện màu dung dịch xanh tetrazolium (TT). Vết chính trên sắc ký đồ thu được với dung dịch thử phải phù hợp về vị trí và màu sắc với vết chính trong sắc ký đồ thu được với dung dịch đối chiếu. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ thu được với dung dịch đối chiếu chỉ cho một vết chồng lên nhau của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Methanol - nước (1 : 1)*

**Thuốc mỡ có chứa trên 0,5 % (kl/kl) hydrocortison acetat**

*Dung dịch chuẩn nội:* Dung dịch betamethason 0,5 % trong methanol (TT) .

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác 25 mg hydrocortison acetat chuẩn, hòa tan trong 45 ml methanol (TT) thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội và thêm nước vừa đủ 100,0 ml.

*Dung dịch thử:* Phân tán một lượng chế phẩm cân chính xác có chứa khoảng 25 mg hydrocortison acetat trong 100 ml hexan (TT) nóng, để nguội và chiết với 20 ml hỗn hợp được chuẩn bị bằng cách trộn 3 thể tích methanol (TT) và 1 thể tích dung dịch natri clorid 15 %. Tiếp tục chiết 2 lần nữa, mỗi lần 10 ml với cùng một dung môi chiết trên. Gộp các dịch chiết, thêm 5 ml methanol (TT) và thêm nước vừa đủ tới 100,0 ml. Trộn và lọc qua phễu lọc thủy tinh (Whatman GF/C là phù hợp).

**Thuốc mỡ có chứa không lớn hơn 0,5 % (kl/kl) hydrocortison acetat**

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác 5 mg hydrocortison acetat chuẩn, hòa tan trong 45 ml methanol (TT), thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội betamethason 0,110 % trong methanol (TT) và thêm nước vừa đủ 100,0 ml.

*Dung dịch thử:* Chuẩn bị một dung dịch thử theo cùng một cách như trên, nhưng sử dụng một lượng chế phẩm có chứa 5 mg hydrocortison acetat.

Trong mỗi trường hợp chuẩn bị một dung dịch thử 3 trong cùng một cách như dung dịch thử nhưng thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội thay cho 5 ml methanol trước khi thêm nước tới vừa đủ 100,0 ml.

## TCVN I-3:2017

### *Điều kiện sắc ký :*

Cột kích thước (10 cm × 5,0mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm) (Spherisorb ODS 1 là thích hợp).

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

Tốc độ dòng 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

### *Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký lần lượt các dung dịch trên.

Tính hàm lượng hydrocortison acetat,  $C_{22}H_{32}O_6$ , có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{22}H_{32}O_6$  trong hydrocortison acetat chuẩn.

### **Bảo quản**

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

### **Loại thuốc**

Thuốc chống viêm steroid.

### **Hàm lượng thường dùng**

0,25 %, 1 %, 2,5 %.

**THUỐC NHỎ MẮT HYDROCORTISON VÀ NEOMYCIN*****Collyrium Hydrocortisoni et Neomycini***

Thuốc nhỏ mắt hydrocortison và neomycin là hỗn dịch vô trùng của hydrocortison acetat trong dung dịch của neomycin sulfat trong nước.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ mắt" (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng hydrocortison acetat,  $C_{21}H_{32}O_6$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng neomycin, từ 90,0 % đến 130,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Hỗn dịch màu trắng đục, đồng nhất khi lắc kỹ.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Methanol - amoniac - cloroform (60 : 40 : 20).*

*Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích của thuốc nhỏ mắt chứa 3500 IU neomycin thành 2,5 ml bằng nước, lắc kỹ với 3 ml cloroform (TT), ly tâm và sử dụng lớp nước phía trên.*

*Dung dịch đối chiếu: Dung dịch neomycin sulfat chuẩn 0,2 %.*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra và để bản mỏng khô ngoài không khí. Phun lên bản mỏng dung dịch ninhydrin 1 % trong n-butanol (TT) và sấy ở 105 °C trong 2 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.*

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

**pH**

Từ 5,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

**Định lượng*****Neomycin***

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm có chứa khoảng 3500 IU neomycin vào bình định mức 50 ml, thêm dung dịch đệm số 2 (TT) tới định mức. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này với cùng một dung môi trên thành 100,0 ml. Tiến hành định lượng theo chuyên luận "Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục 13.9).

***Hydrocortison acetat***

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Butyl clorid - butyl clorid bão hòa nước - tetrahydrofuran - methanol - acid acetic băng (95 : 95 : 14 : 7 : 6).*

*Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan một lượng cân chính xác fluoxymesteron trong cloroform (TT) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,8 mg/ml.*

*Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 10 mg hydrocortison acetat chuẩn, hòa tan trong 10,0 ml dung dịch chuẩn nội và 40,0 ml cloroform (TT). Lọc.*

*Dung dịch thử: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm, đã lắc kỹ và không có bọt khí, tương đương với 10 mg hydrocortison acetat vào bình gạn thích hợp. Thêm chính xác 10,0 ml dung dịch chuẩn nội và 40,0 ml cloroform (TT), lắc kỹ trong khoảng 5 min và để phân lớp hoàn toàn. Lấy lớp cloroform làm dung dịch thử.*

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (30 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh A (10  $\mu$ m).



## TCVN I-3:2017

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, thời gian lưu tương đối của hydrocortison acetat là 0,7 và fluoxymesteron là 1,0. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic hydrocortison acetat và chuẩn nội không nhỏ hơn 3,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng hydrocortison acetat,  $C_{23}H_{32}O_6$ , trong chế phẩm dựa vào tỷ lệ giữa diện tích pic của hydrocortison acetat và diện tích pic chuẩn nội thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{23}H_{32}O_6$  trong hydrocortison acetat chuẩn.

**Bảo quản**

Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**THUỐC TIÊM HYDROXOCOBALAMIN*****Injectio Hydroxocobalaminii***

Là dung dịch vô khuẩn của hydroxocobalamin acetat, hydroxocobalamin clorid hay hydroxocobalamin sulfat trong nước để pha thuốc tiêm có chứa acid acetic, acid hydrochloric hay acid sulfuric đủ để chỉnh pH khoảng 4,0.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng hydroxocobalamin,  $C_{62}H_{99}CoN_{13}O_{15}P$ , từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn của hydroxocobalamin khan.

**Tính chất**

Dung dịch trong, màu đỏ.

**Định tính**

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử ở phần định lượng tại bước sóng 351 nm và 361 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ ở 361 nm và 351 nm là khoảng 0,65.

**pH**

3,8 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Methanol - dung dịch chứa 1,5 % acid citric và 0,81 % dinatri hydrophosphat (19,5 : 80,5).*

*Các dung dịch dưới đây phải được tiêm ngay sau khi pha và phải được tránh ánh sáng.*

*Dung dịch thử:* Pha loãng chính xác một thể tích chế phẩm trong pha động để được dung dịch có nồng độ hydroxocobalamin là 0,10 %.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Pha loãng dung dịch thử trong pha động để được dung dịch có nồng độ hydroxocobalamin là 0,005 %.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) trong pha động để được dung dịch có nồng độ hydroxocobalamin là 0,0001 %.

*Dung dịch phân giải:* Hòa tan một lượng muối hydroxocobalamin chuẩn tương ứng với 5 mg hydroxocobalamin trong nước, thêm 0,2 ml dung dịch cloramim T 2 % (TT) mới pha và 0,1 ml dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT). Pha loãng thành 10 ml bằng nước. Lắc và để yên 5 min, rồi tiêm ngay.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4 mm), được nhồi pha tĩnh B (5 μm) (Cột Lichrosorb 100 CH8/11 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 351 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải có 3 pic chính và hệ số phân giải giữa các cặp pic liền kề phải không được nhỏ hơn 3,0, sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) có 1 pic chính và tỷ số tín hiệu trên nhiễu không nhỏ hơn 5.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tổng diện tích của các pic phụ ngoài pic chính không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (10 %). Bỏ qua tất cả các pic mà diện tích của chúng nhỏ hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

**Nội độc tố vi khuẩn**

Không được quá 0,4 EU/μg hydroxocobalamin (Phụ lục 13.2).

**Định lượng**

*Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng*

Hút chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với 2,5 mg hydroxocobalamin khan vào bình định mức 100 ml, pha loãng đến định mức bằng dung dịch có chứa 0,8 % (tt/tt) acid acetic băng và 1,09 % natri acetat. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 351 nm.

Tính hàm lượng hydroxocobalamin,  $C_{62}H_{99}CoN_{13}O_{15}P$ , trong chế phẩm theo A (1 %, 1 cm). Lấy 195 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 351 nm.

## **TCVN I-3:2017**

### **Bảo quản**

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

### **Loại thuốc**

Vitamin.

### **Hàm lượng thường dùng**

Ống tiêm 1 mg/ml, 1 mg/4ml, 500 µg/ml, 2 µg/ml.

**VIÊN NÉN IBUPROFEN****Tabellae Ibuprofeni**

Là viên nén bao phim chứa ibuprofen.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ibuprofen,  $C_{13}H_{18}O_2$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng khoảng 0,40 g ibuprofen với 15 ml aceton (TT), lọc và để bay hơi dịch lọc tự nhiên tới khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại của ibuprofen chuẩn.

B. Cặn thu được ở trên, sau khi kết tinh lại với ether dầu hỏa (TT) (có khoảng sôi từ 40 °C đến 60 °C), có nhiệt độ nóng chảy khoảng 75 °C đến 78 °C.

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

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 7,2 (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để có nồng độ thích hợp và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 221 nm.

Tính hàm lượng ibuprofen,  $C_{13}H_{18}O_2$ , đã hòa tan tinh theo A (1 %, 1 cm). Lấy 449 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 221 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 85 % lượng ibuprofen so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

**Tạp chất liên quan**

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

Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.

Dung môi khai triển: n-Hexan - ethyl acetat - acid acetic băng (75 : 25 : 5).

Dung dịch thử: Chiết một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,250 g ibuprofen với cloroform (TT), chiết 3 lần, mỗi lần 10 ml cloroform (TT), bay hơi dịch chiết còn khoảng 1 ml, thêm cloroform (TT) cho vừa đủ 5 ml.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100 ml với cloroform (TT), lắc đều.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để khô bản mỏng ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch acid phosphoric 0,01 M - acetonitril (60 : 40).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 100 mg ibuprofen chuẩn hòa tan trong pha động thành 50,0 ml, trộn đều.

Dung dịch thử: Cân 20 viên (đã được loại bỏ lớp bao, nếu cần) tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,2 g ibuprofen, thêm 60 ml pha động, lắc trong 20 min, thêm pha động vừa đủ 100,0 ml và trộn đều. Lọc hoặc li tâm.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm hoặc 10 µm).

## TCVN I-3:2017

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 224 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2 %.

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

Tính hàm lượng ibuprofen,  $C_{13}H_{18}O_2$ , dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{13}H_{18}O_2$  trong ibuprofen chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc chống viêm không steroid.

**Hàm lượng thường dùng**

200 mg; 400 mg; 600 mg.

**NANG INDOMETHACIN****Capsulae Indomethacini**

Là nang cứng chứa indomethacin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng indomethacin,  $C_{19}H_{16}ClNO_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng từ 300 nm đến 350 nm chỉ có một cực đại hấp thụ ở bước sóng khoảng 320 nm.

B. Lắc kỹ một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 25 mg indomethacin trong 2 ml nước, thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Xuất hiện màu vàng tươi, phai màu nhanh.

C. Trong phần Tạp chất liên quan, sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải có vết tương ứng về vị trí và màu sắc với vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: *Silica gel GF<sub>254</sub>*.

Dung môi khai triển: *Ether - acid acetic băng (100 : 3)*

Dung dịch thử (1): Cân một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,1 g indomethacin, thêm 10 ml methanol (TT), lắc kỹ trong 5 min, lọc.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml với methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 20 ml với methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch indomethacin chuẩn 0,1 % trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất cứ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml đệm phosphat pH chuẩn 7,2 (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được với môi trường hòa tan nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 320 nm, dùng mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính hàm lượng của indomethacin,  $C_{19}H_{16}ClNO_4$ , đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 196 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 320 nm.

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

**Định lượng**

Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều và nghiền thành bột mịn.

Cân một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg indomethacin, thêm 10 ml nước và để yên trong 10 min, thỉnh thoảng lắc. Thêm 75 ml methanol (TT), lắc kỹ và pha loãng thành 100,0 ml với methanol (TT). Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch này thành 100,0 ml với hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và đệm phosphat pH chuẩn 7,2 (TT).

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 320 nm, dùng mẫu trắng là hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và đệm phosphat pH chuẩn 7,2 (TT).

## **TCVN 1-3:2017**

Tính hàm lượng indomethacin,  $C_{19}H_{19}ClNO_4$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 193 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 320 nm.

### **Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Thuốc kháng viêm không steroid.

### **Hàm lượng thường dùng**

25 mg; 75 mg.

**VIÊN NÉN INDOMETHACIN****Tabellae Indomethacini**

Là viên nén bao phim chứa indomethacin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng indomethacin,  $C_{19}H_{15}ClNO_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng từ 300 nm đến 350 nm chỉ có một cực đại hấp thụ ở bước sóng khoảng 320 nm.

B. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với 25 mg indomethacin trong 2 ml nước, thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Xuất hiện màu vàng tươi, phai màu nhanh.

C. Trong phần Tạp chất liên quan, sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (2) phải có vết tương ứng về vị trí và màu sắc với vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.

Dung môi khai triển: Ether - acid acetic băng (100 : 3).

Dung dịch thử (1): Cân một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g indomethacin, thêm 10 ml methanol (TT), lắc kỹ trong 5 min, lọc.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml với methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 20 ml với methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch indomethacin chuẩn 0,1 % trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất cứ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml đệm phosphat pH chuẩn 7,2 (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được với môi trường hòa tan nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 320 nm, dùng mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính hàm lượng của indomethacin,  $C_{19}H_{15}ClNO_4$ , đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 196 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 320 nm.

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

**Định lượng**

Cân 20 viên đã loại bỏ vỏ bao, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg indomethacin vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml nước, để yên trong 10 min, thỉnh thoảng lắc. Thêm 75 ml methanol (TT), lắc kỹ rồi thêm methanol (TT) đến định mức và lắc đều, lọc, bỏ khoảng 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thu được thành 100,0 ml với hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và đệm phosphat pH chuẩn 7,2 (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 320 nm, dùng mẫu trắng là hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và đệm phosphat pH chuẩn 7,2 (TT).

Tính hàm lượng indomethacin,  $C_{19}H_{15}ClNO_4$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 193 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 320 nm.



**TCVN I-3:2017**

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc kháng viêm không steroid.

**Hàm lượng thường dùng**

25 mg.

**VIÊN NÉN ISONIAZID****Tabellae Isoniazidi**

Là viên nén chứa isoniazid.

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

Hàm lượng isoniazid,  $C_6H_7N_3O$ , từ 95,0 đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Chiết một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g isoniazid bằng 10 ml *ethanol* 96 % (TT) trong 15 min, ly tâm và gạn lớp chất lỏng. Chiết cần với *ethanol* 96 % (TT) thêm 2 lần nữa, mỗi lần 10 ml và gộp các dịch chiết rồi bốc hơi đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ đối chiếu của isoniazid.

B. Chiết một lượng bột viên tương ứng với 1 mg isoniazid bằng 50 ml *ethanol* 96 % (TT), lọc. Thêm vào 5 ml dịch lọc 0,1 g *natri tetraborat* (TT) và 5 ml *dung dịch 1-cloro-2,4-dinitrobenzen 5 % trong ethanol* 96 %. Bốc hơi trên cách thủy đến khô và tiếp tục đun nóng trong 10 min nữa. Thêm vào cần 10 ml *methanol* (TT), trộn đều sẽ xuất hiện màu đỏ tía.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị*: Kiểu giỏ quay.

*Môi trường hòa tan*: 900 ml *nước*.

*Tốc độ quay*: 100 r/min.

*Thời gian*: 45 min.

*Tiến hành*: Đo độ hấp thụ của dịch lọc môi trường sau khi hòa tan (pha loãng nếu cần) ở bước sóng cực đại 263 nm (Phụ lục 4.1). Tính lượng isoniazid,  $C_6H_7N_3O$ , được hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 307 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 263 nm.

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

**Định lượng**

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,4 g isoniazid và hòa tan kỹ với *nước*. Lọc và rửa cần bằng *nước*, tập trung dịch lọc và dịch rửa, thêm *nước* vừa đủ 250,0 ml. Hút 50,0 ml *dung dịch* thu được, thêm 50 ml *nước*, 20 ml *acid hydrochloric* (TT) và 0,2 g *kali bromat* (TT). Chuẩn độ bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2) với *dung dịch kali bromat 0,1 N* (CE) hoặc dùng 2 giọt chỉ thị đỏ *methyl* (TT) và chuẩn độ cho đến khi hết màu đỏ.

1 ml *dung dịch kali bromat 0,1 N* (CE) tương đương với 3,429 mg  $C_6H_7N_3O$ .

**Bảo quản**

Trong lọ kín, tránh ánh sáng và tránh ẩm.

**Loại thuốc**

Thuốc chống lao.

**Hàm lượng thường dùng**

10 mg; 50 mg; 150 mg; 300 mg.



**DUNG DỊCH ĐẬM ĐẶC PHA TIÊM KALI CLORID*****Injectio Kalii chloridi***

Dung dịch đậm đặc pha tiêm kali clorid là dung dịch vô khuẩn chứa kali clorid trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng kali clorid, KCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.**

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

Dung dịch chế phẩm cho các phản ứng của ion clorid và ion kali (Phụ lục 8.1).

**Giới hạn acid - kiềm**

Pha loãng một thể tích chế phẩm với nước không có carbon dioxyd (TT) để được dung dịch có nồng độ kali clorid 10 %, nếu cần. Lấy 50 ml dung dịch trên, thêm 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT). Dung dịch phải chuyển màu khi thêm không quá 0,5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CE) hoặc 0,5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CE).

**Nội độc tố vi khuẩn**

Thực hiện theo phép thử Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2)

Pha loãng chế phẩm với nước BET để thu được dung dịch có nồng độ kali clorid 0,5 % và điều chỉnh pH của dung dịch bằng 7,0 nếu cần (dung dịch A). Giới hạn nồng độ nội độc tố của dung dịch A là 3,0 EU/ml. Tiến hành thử nghiệm sử dụng thuốc thử lysat có độ nhạy không được ít hơn 0,0625 EU/ml và giá trị pha loãng cực đại của dung dịch A được tính toán từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong thử nghiệm.

**Định lượng**

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương với khoảng 0,15 g kali clorid, thêm 30 ml nước.

Định lượng bằng dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CE), dùng dung dịch kali cromat 5 % (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CE) tương đương với 7,46 mg KCl.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Bổ sung chất điện giải.

**Hàm lượng thường dùng**

Dung dịch tiêm 10 %.



**VIÊN NÉN KALI CLORID*****Tabellae Kalii chloridi***

Là viên nén bao giải phóng dược chất kéo dài có chứa kali clorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) mục "Viên bao" và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng kali clorid, KCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Lấy một lượng bột viên chế phẩm (từ viên đã loại bỏ vỏ bao và nghiền mịn) tương đương với khoảng 1 g kali clorid, thêm 20 ml nước, lắc siêu âm 20 min, lọc. Dịch lọc phải cho các phản ứng của ion clorid và ion kali (Phụ lục 8.1).

**Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4).

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml nước.

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 1 h, 2 h và 6 h.

*Cách tiến hành:* Hút chính xác 10,0 ml dung dịch môi trường hòa tan chế phẩm ở mỗi thời điểm (sau 1 h, sau 2 h và sau 6 h), thêm 25 ml nước, 5 ml dung dịch chứa 25 % (t/t) acid acetic băng và 0,1 ml dung dịch bão hòa kali sulfat. Chuẩn độ bằng dung dịch bạc nitrat 0,01 N (CE), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,01 N (CE) tương đương với 0,746 mg kali clorid.

*Yêu cầu:* Lượng kali clorid, KCl, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan sau 1 h không được lớn hơn 50 %; sau 2 h không được ít hơn 25 % và không được lớn hơn 75 %; sau 6 h không được ít hơn 75 %.

**Định lượng**

*Dung dịch thử:* Lấy 10 viên cho vào bình định mức 500 ml, thêm 400 ml nước, lắc trong 30 min, đun trên cách thủy 45 min. Để nguội, thêm nước đến định mức, trộn đều và để yên trong 24 h. Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng dịch lọc thu được bằng nước để thu được dung dịch có chứa nồng độ kali thích hợp.

*Dung dịch chuẩn:* Pha loãng một thể tích dung dịch kali mẫu 600 phần triệu K với nước để thu được dung dịch kali chuẩn có nồng độ thích hợp.

Tiến hành đo cường độ phát xạ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử bằng phương pháp quang phổ nguyên tử phát xạ và hấp thụ (Phụ lục 4.4) tại bước sóng 766,5 nm.

1 mg kali tương đương với 1,908 mg kali clorid.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Bổ sung chất điện giải.

Hàm lượng thường dùng

600 mg.



## THUỐC MỠ KẼM OXYD

### *Unguentum Zinci oxydi*

Là thuốc mỡ dùng ngoài da chứa kẽm oxyd.

Kẽm oxyd phải được tán thật mịn qua rây số 125 trước khi điều chế.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc mỡ dùng trên da và niêm mạc" (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng kẽm oxyd, ZnO, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Tính chất

Thuốc mỡ màu trắng.

#### Định tính

Lấy một lượng thuốc mỡ tương ứng với khoảng 50 mg kẽm oxyd cho vào chén nung, đun nhẹ cho chảy rồi tiếp tục đốt nóng từ từ, tăng dần nhiệt độ cho đến khi toàn bộ chế phẩm cháy thành than. Tiếp tục đốt mạnh, sẽ có màu vàng xuất hiện, khi để nguội thì trở thành màu trắng, cho thêm 10 ml nước và 5 ml dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT) vào cần, lắc kỹ và lọc. Thêm 2 giọt 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 cần có màu vàng đồng đều. Thêm 6 ml dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT) vào cần. Đun hỗn hợp trên cách thủy 10 min đến 15 min, dung dịch phải không màu, trong. Lọc dung dịch thu được. Pha loãng dịch lọc đến 10 ml với nước và thêm dung dịch amoniac 10 % (TT) đến khi có tủa tạo thành rồi lại tan. Thêm tiếp 2 ml dung dịch amoni oxalat 3,5 % (TT) và 2 ml dung dịch dinatri hydrophosphat 12 % (TT), dung dịch thu được phải không thay đổi hoặc chỉ hơi đục nhẹ trong vòng 5 min.

#### Định lượng

Cân chính xác một lượng thuốc mỡ tương ứng với khoảng 75 mg kẽm oxyd, cho vào chén nung, đun nhẹ đến 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 cần có màu vàng đồng đều, để nguội. Hòa cần trong 10 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT), đun nóng nếu cần để hòa tan hết cần vào dung dịch. Chuyển dung dịch vào một bình nón. Rửa chén nung với từng lượng nhỏ nước và gộp nước rửa vào bình nón trên đến khi thu được khoảng 50 ml dung dịch trong bình. Điều chỉnh pH của dung dịch từ 6 đến 7 bằng cách thêm từng giọt dung dịch amoniac 10 % (TT). Thêm 10 ml đệm amoniac pH 10,0 và 1 ml dung dịch đen eriocrom T (TT) làm chỉ thị và chuẩn độ bằng dung dịch Trilon B 0,05 M (CĐ)  
1 ml dung dịch Trilon B 0,05 M (CĐ) tương ứng với 4,069 mg ZnO.

#### Bảo quản

Trong lọ kín, để chỗ mát.

#### Hàm lượng thường dùng

1%.





**THUỐC NHỎ MẮT KẼM SULFAT*****Collyrium Zinci sulfatis***

Là dung dịch vô khuẩn của kẽm sulfat trong nước.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ mắt" (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng kẽm sulfat,  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong suốt, không màu.

**Định tính**

Dung dịch chế phẩm cho các phản ứng của các ion kẽm và sulfat (Phụ lục 8.1).

**pH**

Từ 4,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

**Định lượng**

Lấy chính xác một thể tích thuốc nhỏ mắt chứa 25 mg kẽm sulfat, thêm 50 ml nước và 10 ml đệm amoniac pH 10,0 (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch Trilon B 0,01 M (CĐ), dùng hỗn hợp đen eriocrom T (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch Trilon B 0,01 M (CĐ) tương đương với 2,875 mg  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ .

**Bảo quản**

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

**Hàm lượng thường dùng**

0,5 %.



**KEM KETOCONAZOL*****Cremonis Ketoconazoli***

Là thuốc kem có chứa ketoconazol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu chung trong chuyên luận "Thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc" (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ketoconazol,  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Kem màu trắng ngà, đồng nhất.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: n-Hexan - ethyl acetat - methanol - nước - acid acetic (42 : 40 : 15 : 2 : 1).*

*Dung dịch thử: Lắc một lượng kem tương ứng với khoảng 50 mg ketoconazol trong 50 ml cloroform (TT) và lọc.*

*Dung dịch đối chiếu: Dung dịch ketoconazol chuẩn 0,1 % trong cloroform (TT).*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.*

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

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Methanol - dung dịch amoni acetat 1 % (90 : 10). Thay đổi tỷ lệ dung môi nếu cần.*

*Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 30 mg ketoconazol chuẩn, hòa tan trong methanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Lấy 5,0 ml dung dịch này pha loãng với pha động thành 50,0 ml.*

*Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 30 mg ketoconazol, thêm 40 ml methanol (TT), đặt trên cách thủy khuấy cho tan, để lạnh trong nước đá ít nhất 30 min. Gạn và lọc qua giấy lọc đã thấm ướt bằng methanol (TT). Tiếp tục chiết như trên 2 lần nữa, mỗi lần với 20 ml methanol (TT). Rửa cốc và giấy lọc bằng methanol (TT). Tập trung dịch lọc và dịch rửa, thêm methanol (TT) vừa đủ 100,0 ml. Lấy 5,0 ml dịch lọc thu được pha loãng thành 50,0 ml với pha động.*

*Điều kiện sắc ký :*

*Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm) (cột Lichrosorb RP18 là thích hợp).*

*Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 244 nm.*

*Tốc độ dòng: 1 ml/min.*

*Thể tích tiêm: 20 µl.*

*Cách tiến hành:*

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

*Tính hàm lượng (%) ketoconazol,  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ , so với lượng ghi trên nhãn dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$  trong ketoconazol chuẩn.*

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Chống nấm.

**Hàm lượng thường dùng**

2 %.



**VIÊN NÉN KETOCONAZOL****Tabellae Ketoconazol**

Là viên nén có chứa ketoconazol.

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

Hàm lượng ketoconazol,  $C_{26}H_{26}Cl_2N_4O_4$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng:* Silica gel GF<sub>254</sub>.

*Dung môi khai triển:* n-Hexan - ethyl acetat - methanol - nước - acid acetic (42 : 40 : 15 : 2 : 1).

*Dung dịch thử:* Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg ketoconazol với 50 ml cloroform (TT) và lọc.

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch ketoconazol chuẩn 0,1 % trong cloroform (TT).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để được dung dịch có nồng độ thích hợp (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 270 nm, dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch chuẩn ketoconazol có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan. Tính hàm lượng ketoconazol,  $C_{26}H_{26}Cl_2N_4O_4$ , được hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của ketoconazol chuẩn.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 80 % (Q) ketoconazol so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

*Pha động:* Methanol - dung dịch đệm amoni acetat 1,0 % (90 : 10). Thay đổi tỷ lệ dung môi nếu cần.

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan 30 mg ketoconazol chuẩn trong 40 ml methanol (TT), lắc cho tan, thêm methanol (TT) vừa đủ 50,0 ml. Lấy 5,0 ml dung dịch này pha loãng thành 100,0 ml với pha động.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 30 mg ketoconazol cho vào bình định mức 50 ml. Thêm 40 ml methanol (TT), lắc siêu âm trong 10 min, thêm methanol (TT) tới định mức, lắc đều. Lọc qua giấy lọc, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc pha loãng thành 100,0 ml với pha động.

*Điều kiện sắc ký :*

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm) (Lichrosob RP18 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 244 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml /min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành:*

## **TCVN 1-3:2017**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2 %.

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

Tính hàm lượng ketoconazol,  $C_{28}H_{36}Cl_2N_4O_4$ , có trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{28}H_{36}Cl_2N_4O_4$  trong ketoconazol chuẩn.

### **Bảo quản**

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

### **Loại thuốc**

Chống nấm.

### **Hàm lượng thường dùng**

200 mg.

**KEM KETOCONAZOL VÀ NEOMYCIN*****Cremoris Ketoconazol et Neomycin***

Là kem bôi da có chứa ketoconazol và neomycin sulfat.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc" (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng ketoconazol,  $C_{22}H_{26}Cl_2N_4O_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng neomycin từ 90,0 % đến 120,0 % so với hoạt lực ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Kem màu trắng đục, đồng nhất.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: n-Hexan - ethyl acetat - methanol - nước - acid acetic băng (42 : 40 : 15 : 2 : 1).*

*Dung dịch thử: Chuyển một lượng chế phẩm tương ứng với 50 mg ketoconazol vào bình gạn bằng 50 ml cloroform (TT) và lắc kỹ. Thêm 5 ml nước, lắc kỹ và để phân lớp hoàn toàn. Lấy lớp cloroform và lọc.*

*Dung dịch đối chiếu: Dung dịch ketoconazol chuẩn có nồng độ 1 mg/ml trong cloroform (TT).*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và màu sắc.*

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

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

*Bản mỏng: Silica gel G dày 0,25 mm.*

*Dung môi khai triển: Methanol - amoniac - cloroform (60 : 40 : 20).*

*Dung dịch thử: Chuyển một lượng chế phẩm tương ứng với 7000 IU neomycin vào bình gạn bằng 10 ml cloroform (TT) và thêm 5 ml nước, lắc kỹ và để phân lớp hoàn toàn. Lấy lớp nước và lọc.*

*Dung dịch đối chiếu: Dung dịch neomycin sulfat chuẩn 0,2 %.*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí và phát hiện vết bằng cách đặt bản mỏng trong bình kín đã bão hòa hơi iod đến khi xuất hiện vết hoặc phun dung dịch ninhydrin 1 % trong n-butanol và sấy ở 105 °C trong 5 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và màu sắc.*

**Định lượng****Định lượng ketoconazol**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Methanol - dung dịch amoni acetat 1 % (9 : 1).*

*Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng ketoconazol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 30 µg/ml.*

*Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với 15 mg ketoconazol vào cốc có mỏ. Thêm khoảng 30 ml pha động, làm nóng trong cách thủy ở 60 °C và siêu âm khoảng 3 min. Lặp lại quá trình hòa tan trên thêm 2 lần nữa. Để nguội và chuyển hỗn hợp vào bình định mức dung tích 50,0 ml, tráng rửa cốc bằng pha động và gộp dịch rửa vào bình định mức trên, thêm pha động đến định mức, trộn đều. Làm lạnh trong nước đá trong khoảng 15 min, lọc và bỏ dịch lọc đầu, để dịch lọc về nhiệt độ phòng. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc và thêm pha động vừa đủ 50,0 ml, trộn đều.*

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 µm).



## TCVN I-3:2017

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 244 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic ketoconazol của 6 lần tiêm liên tiếp nhỏ hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng ketoconazol,  $C_{26}H_{26}Cl_2N_4O_4$ , có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{26}H_{26}Cl_2N_4O_4$  trong ketoconazol chuẩn.

**Định lượng neomycin sulfat**

**Dung dịch thử:** Chuyển một lượng chế phẩm tương ứng với 18 000 IU neomycin vào bình gạn bằng 50 ml *cloroform* (TT), lắc kỹ và chiết 4 lần, mỗi lần với 20 ml dung dịch đệm số 2. Gộp các dịch chiết, thổi khí nitơ để loại *cloroform* hòa tan và chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm dung dịch đệm số 2 đến định mức. Lọc qua giấy lọc và bỏ dịch lọc đầu. Tiếp tục pha loãng dịch lọc bằng dung dịch đệm số 2 để thu được dung dịch thử có nồng độ tương đương với nồng độ của dung dịch chuẩn. Tiến hành định lượng theo phương pháp Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật (Phụ lục 13.9).

**Bảo quản**

Trong chai nút kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Chống nấm.

**Hàm lượng thường dùng**

Ketoconazol 2,0 %.

Neomycin sulfat 3.500 IU/g (0,5 %).

## NANG KETOPROFEN

### *Capsulae Ketoprofeni*

Là nang cứng chứa ketoprofen.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ketoprofen,  $C_{16}H_{14}O_3$ , từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Định tính

Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,5 g ketoprofen với 50 ml *clorofom* (TT) trong 5 min, lọc và bốc hơi đến khô bằng thiết bị cất quay và tạo tinh thể bằng cách cọ lên tục lên thành bình bằng đũa thủy tinh. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tinh thể thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của ketoprofen.

#### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 7,5.

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Dung dịch đệm phosphat pH 7,5:* Hòa tan 1,46 g *kali dihydrophosphat* (TT) và 20,06 g *dinatri hydrophosphat* (TT) trong nước vừa đủ 1000 ml, điều chỉnh tới pH 7,5 bằng *acid phosphoric* (TT) nếu cần.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan chế phẩm, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ ketoprofen khoảng 0,001 %. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch này ở bước sóng cực đại 280 nm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính lượng ketoprofen,  $C_{16}H_{14}O_3$ , được hòa tan từ nang theo A (1 %, 1 cm), lấy 662 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại hấp thụ 280 nm.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 70 % lượng ketoprofen,  $C_{16}H_{14}O_3$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

#### Tạp chất liên quan

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

*Dung môi pha mẫu:* Acetonitril - nước (40 : 60).

*Pha động:* Dung dịch đệm phosphat pH 3,5 mới pha - acetonitril - nước (2 : 43 : 55)

*Dung dịch thử:* Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 100 mg ketoprofen với 100,0 ml dung môi pha mẫu. Lọc.

*Dung dịch đối chiếu:* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử với dung môi pha mẫu thành 50,0 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với dung môi pha mẫu.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 233 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành:* Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch đối chiếu và dung dịch thử với thời gian chạy sắc ký gấp 7 lần thời gian lưu của ketoprofen. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất cứ pic phụ nào cũng không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu (0,2 %).

Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 2,5 lần diện tích của pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu (0,5 %). Bỏ qua các pic tạp chất có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính thu được từ dung dịch đối chiếu (0,02 %).

#### Định lượng

Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg ketoprofen vào bình định mức 500 ml,

### **TCVN I-3:2017**

thêm 300 ml *methanol* 75 % (TT), lắc khoảng 10 min và thêm *methanol* 75 % đến định mức. Để yên, lấy chính xác 5,0 ml chất lỏng ở trên và pha loãng thành 100 ml bằng *methanol* 75 %. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở cực đại 258 nm, dùng *methanol* 75 % làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng ketoprofen,  $C_{16}H_{14}O_3$ , trong nang theo A (1 %, 1 cm). Lấy 662 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 258 nm.

#### **Bảo quản**

Trong bao bì kín.

#### **Loại thuốc**

Thuốc chống viêm, giảm đau.

#### **Hàm lượng thường dùng**

40 mg, 50 mg.

**VIÊN NÉN LAMIVUDIN****Tabellae Lamivudini**

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa lamivudin.

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

Hàm lượng lamivudin,  $C_8H_{11}N_5O_3S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Có thể chọn một trong 2 nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B và C.

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg lamivudin, thêm 20 ml *methanol* (TT), lắc để hòa tan và lọc. Bóc hơi dịch lọc đến cạn. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của lamivudin hay với phổ của lamivudin chuẩn.

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Dicloromethan - acetonitril - methanol - amoniac đậm đặc (67 : 20 : 10 : 3).*

*Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg lamivudin với 50 ml methanol (TT), lọc.*

*Dung dịch đối chiếu: Dung dịch lamivudin chuẩn có nồng độ 1 mg/ml trong methanol (TT).*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.*

*Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.*

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

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Hỗn hợp 5 thể tích methanol (TT) và 95 thể tích dung dịch đệm pH 3,8 [dung dịch 1,9 g/l của amoni acetat (TT) đã được điều chỉnh về pH 3,8 bằng acid acetic băng (TT)].*

*Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg lamivudin vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động và lắc siêu âm để hòa tan. Pha loãng bằng pha động đến định mức và trộn đều, lọc.*

*Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử bằng pha động vừa đủ 100,0 ml. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch trên bằng pha động vừa đủ 10,0 ml.*

*Dung dịch phân giải: Hòa tan một lượng thích hợp chất chuẩn lamivudin dùng thử tính phù hợp của hệ thống (có chứa lamivudin và tạp chất B của lamivudin) với pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,25 mg/ml.*

*Điều kiện sắc ký:*

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

*Nhiệt độ cột: 35 °C.*

*Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 277 nm.*

*Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.*

*Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.*

*Cách tiến hành:*

*Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, độ phân giải giữa hai pic lamivudin và tạp chất B của lamivudin (đồng phân không đối quang của lamivudin, có thời gian lưu tương đối so với lamivudin khoảng 0,9) phải không nhỏ hơn 1,5.*

*Tiến hành sắc ký đối với dung dịch đối chiếu, dung dịch thử.*

Thời gian ghi sắc ký đồ của dung dịch thử gấp 3 lần thời gian lưu của lamivudin.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào trừ pic chính đều không được lớn hơn 3 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,3 %), không có quá 1 pic có diện tích lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %), không có quá 2 pic có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %) và tổng diện tích của tất cả các pic trừ pic chính không được lớn hơn 6 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,6 %). Loại bỏ các pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:* Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan nếu cần. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng có hấp thụ cực đại khoảng 280 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính hàm lượng lamivudin,  $C_8H_{11}N_3O_3S$ , hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch lamivudin chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 75 % (Q) lượng lamivudin,  $C_8H_{11}N_3O_3S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). *Pha động* và *điều kiện sắc ký* thực hiện như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan một lượng lamivudin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,02 %.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg lamivudin vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động và lắc siêu âm để hòa tan. Pha loãng bằng pha động đến định mức và trộn đều. Lọc qua giấy lọc và bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc bằng pha động vừa đủ 25,0 ml.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic lamivudin trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng lamivudin,  $C_8H_{11}N_3O_3S$ , có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của  $C_8H_{11}N_3O_3S$  trong lamivudin chuẩn.

**Bảo quản**

Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.

Đặt nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Kháng virus.

**Hàm lượng thường dùng**

150 mg và 300 mg.

**VIÊN NÉN LEVOMEPRMAZIN****Tabellae Levomepromazini**

Là viên nén chứa levomepromazin maleat.

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

Hàm lượng levomepromazin maleat,  $C_{15}H_{24}N_2OS.C_4H_4O_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 50 mg levomepromazin maleat, thêm 10 ml nước và 2 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), lắc đều. Chiết với 15 ml ether (TT) và để yên cho tách lớp. Rửa lớp ether bằng 5 ml nước, lọc qua giấy lọc có natri sulfat khan (TT), bay hơi dịch chiết ether đến khô rồi sấy cân ở 100 °C trong 3 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cân thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của levomepromazin.

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

Bản mỏng: Silica gel F<sub>254</sub>.

Dung môi khai triển: Diisopropyl ether - acid formic khan - nước (90 : 7 : 3).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên chứa 0,2 g levomepromazin maleat, thêm 10 ml hỗn hợp aceton - nước (9 : 1), lắc siêu âm trong 5 min, để yên và lấy dịch trong ở phía trên.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch acid maleic chuẩn 0,6 % trong acid formic khan (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra sấy ở 120 °C trong 10 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được, dung dịch thử có một vết tại điểm chấm sắc ký và một vết tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

**Tạp chất liên quan**

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

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.

Dung môi khai triển: Toluene - aceton - diethylamin (85 : 10 : 5).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g levomepromazin maleat, thêm 10 ml hỗn hợp methanol - amoniac 18 M (99 : 1), lắc siêu âm 5 min, lọc, bỏ dịch lọc đầu.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 200 lần dung dịch thử bằng cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử cũng không được đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %). Không tính đến các vết tại điểm chấm sắc ký.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

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

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để có nồng độ khoảng 0,005 % levomepromazin maleat. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 311 nm, cốc đo dày 1cm, mẫu trắng là dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). So sánh với một dung dịch chuẩn levomepromazin maleat có nồng độ tương đương trong cùng dung môi. Tính hàm lượng levomepromazin maleat đã hòa tan dựa vào nồng độ levomepromazin maleat trong dung dịch chuẩn.

## TCVN I-3:2017

**Yêu cầu:** Không ít hơn 60 % (Q) lượng levomepromazin maleat,  $C_{19}H_{24}N_2OS.C_4H_4O_4$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

### Định lượng

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 50 mg levomepromazin maleat, thêm 15 ml *dung dịch amoniac 0,2 M trong methanol (TT)*, lắc trong 2 min, lọc lấy dịch lọc. Tiếp tục chiết 3 lần, mỗi lần với 15 ml *dung dịch amoniac 0,2 M trong methanol (TT)*, dùng đũa thủy tinh nghiền cặn trước mỗi lần chiết. Tập hợp dịch lọc và thêm *dung dịch amoniac 0,2 M trong methanol (TT)* vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng 10 thể tích dung dịch thu được thành 100 thể tích bằng *methanol (TT)*. Tiếp tục pha loãng 10 thể tích dung dịch này thành 100 thể tích bằng *methanol (TT)*.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 254 nm, mẫu trắng là *methanol (TT)*. Song song tiến hành đo dung dịch levomepromazin maleat chuẩn 0,0005 % trong *dung dịch amoniac 0,002 M trong methanol (TT)*. Tính hàm lượng levomepromazin maleat,  $C_{19}H_{24}N_2OS.C_4H_4O_4$ , có trong viên dựa vào hàm lượng  $C_{19}H_{24}N_2OS.C_4H_4O_4$  trong levomepromazin maleat chuẩn.

### Bảo quản

Tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

An thần.

### Hàm lượng thường dùng

25 mg.

**VIÊN NÉN LEVONORGESTREL*****Tabellae Levonorgestrelli***

Là viên nén chứa levonorgestrel.

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

Hàm lượng levonorgestrel,  $C_{21}H_{28}O_2$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong phần Độ đồng đều hàm lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic levonorgestrel trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi triển khai: Methylen clorid - ethyl acetat (80 : 20).*

*Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn có chứa khoảng 5 mg levonorgestrel với 10 ml cloroform (TT), lọc. Pha loãng 2 ml dịch lọc thành 10 ml với methylen clorid (TT).*

*Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 0,01 % levonorgestrel trong methylen clorid (TT).*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng để khô ngoài không khí và phun dung dịch acid phosphomolybdic 10 % trong ethanol 96 % (TT), sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min. Quan sát dưới ánh sáng thường ngay sau khi phun thuốc thử. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có hình dạng, màu sắc và  $R_f$  phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.*

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Methanol - acetonitril - nước (100 : 240 : 500).*

*Dung dịch thử: Thêm 10 ml hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và nước vào một lượng bột viên có chứa khoảng 0,36 mg levonorgestrel, lắc siêu âm trong 30 min, khuấy kỹ trong 15 min, ly tâm và sử dụng phần dung dịch ở phía trên, lọc.*

*Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml với hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và nước.*

*Dung dịch thử độ phân giải: Dung dịch có chứa ethinylestradiol chuẩn 0,004 % và levonorgestrel chuẩn 0,004 % trong hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và nước.*

*Điều kiện sắc ký:*

*Cột kích thước (25 cm  $\times$  4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (5  $\mu$ m) (Cột Spherisorb ODS 2 là thích hợp).*

*Nhiệt độ cột: 30 °C.*

*Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.*

*Thể tích tiêm: 200  $\mu$ l.*

*Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.*

*Cách tiến hành:*

Với mỗi dung dịch, tiến hành sắc ký với thời gian gấp đôi thời gian lưu của levonorgestrel.

Phương pháp chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch thử độ phân giải, hệ số phân giải giữa hai pic ethinylestradiol và levonorgestrel ít nhất là 12.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1 %) và tổng diện tích của các pic phụ đó không được lớn hơn hai lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2 %).

**Độ đồng đều hàm lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Acetonitril - nước (50 : 50).*



## TCVN I-3:2017

**Dung dịch thử:** Thêm 5,0 ml pha động vào một viên chế phẩm, hòa tan bằng siêu âm trong 45 min (cách khoảng 15 min lại lắc trộn đều), ly tâm và dùng lớp dung dịch phía trên.

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch levonorgestrel pha trong pha động có nồng độ tương đương với dung dịch thử.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh C (5 μm) (Cột Hypersil ODS là thích hợp).

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Thể tích tiêm: 25 μl.

**Cách tiến hành:**

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

Tính hàm lượng levonorgestrel,  $C_{21}H_{28}O_2$ , trong viên dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{21}H_{28}O_2$  trong levonorgestrel chuẩn.

**Định lượng**

Sử dụng kết quả trung bình của 10 lần định lượng trong phép thử độ đồng đều hàm lượng.

**Bảo quản**

Chế phẩm đựng trong lọ nút kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Progestogen.

**Hàm lượng thường dùng**

0,030 mg, 0,75 mg.

**VIÊN NÉN LEVOTHYROXIN*****Tabellae Levothyroxini***

Là viên nén chứa levothyroxin natri.

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

Hàm lượng levothyroxin natri,  $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

B. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 0,5 mg levothyroxin natri khan, thêm hỗn hợp 3 ml *ethanol* 50 % (TT) và 0,2 ml *acid hydrochloric* (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 kiểm hóa bằng *dung dịch amoniac* 5 M (TT), dung dịch có màu cam.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký tiến hành như mục Định lượng.

Dung dịch thử: Lấy một viên, thêm *dung dịch natri hydroxyd* 0,05 M để thu được dung dịch có nồng độ levothyroxin natri khan khoảng 6  $\mu\text{g/ml}$ , lắc siêu âm đến khi viên phân tán hoàn toàn. Để nguội và lắc 2 min, thêm *dung dịch natri hydroxyd* 0,05 M vừa đủ để có nồng độ khoảng 0,0004 % levothyroxin natri khan.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch levothyroxin natri chuẩn 0,0004 % trong *dung dịch natri hydroxyd* 0,05 M.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - acetonitril - acid phosphoric (70 : 30 : 0,5).

Dung môi hòa mẫu: Hỗn hợp đồng thể tích *methanol* (TT) và *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 M.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên. Với viên hàm lượng levothyroxin natri khan dưới 50  $\mu\text{g}$ , phân tán một lượng bột viên tương đương 50  $\mu\text{g}$  levothyroxin natri khan bằng cách lắc siêu âm 10 min với 8 ml dung môi hòa mẫu. Tiếp tục lắc 2 min, để nguội và thêm dung môi hòa mẫu vừa đủ 10,0 ml, lọc.

Với viên hàm lượng levothyroxin natri khan bằng hoặc trên 50  $\mu\text{g}$ , phân tán một lượng bột viên tương đương 0,1 mg levothyroxin natri khan bằng cách lắc siêu âm 10 min với 8 ml dung môi hòa mẫu. Tiếp tục lắc 2 min, để nguội và thêm dung môi hòa mẫu vừa đủ 10,0 ml, lọc.

Dung dịch chuẩn: Với viên hàm lượng levothyroxin natri khan dưới 50  $\mu\text{g}$ , dùng dung dịch chứa 0,0005 % levothyroxin natri chuẩn trong dung môi hòa mẫu.

Với viên hàm lượng levothyroxin natri khan bằng hoặc trên 50  $\mu\text{g}$ , dùng dung dịch chứa 0,001 % levothyroxin natri chuẩn trong dung môi hòa mẫu.

Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa 0,0005 % liothyronin chuẩn và 0,0005 % levothyroxin natri chuẩn trong dung môi hòa mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm x 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *nitrit silica gel dùng cho sắc ký* (5  $\mu\text{m}$ ) (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  $\mu\text{l}$ .

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, phép định lượng chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic chính trên sắc ký đồ thu được ít nhất bằng 4.

## **TCVN I-3:2017**

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

Tính hàm lượng levothyroxin natri,  $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ , trong viên dựa vào diện tích các pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$  trong levothyroxin natri chuẩn.

### **Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Hormon tuyến giáp.

### **Hàm lượng**

50 µg, 100 µg.

**THUỐC TIÊM LIDOCAIN*****Injectio Lidocaini***

Thuốc tiêm lidocain là dung dịch vô khuẩn của lidocain hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng lidocain hydroclorid,  $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

A. Lấy một thể tích chế phẩm tương đương 0,1 g lidocain hydroclorid, kiềm hóa bằng *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)*. Lọc lấy tủa, rửa tủa bằng *nước*. Hòa tan tủa trong 1 ml *ethanol 96 % (TT)*, thêm 0,5 ml *dung dịch cobalt (II) clorid 10 %* và lắc 2 min. Xuất hiện tủa màu xanh.

B. Lấy một thể tích chế phẩm chứa 0,1 g lidocain hydroclorid, thêm 10 ml *dung dịch acid picric (TT)*. Lọc lấy tủa, rửa tủa bằng *nước*, sấy khô ở 105 °C, nhiệt độ nóng chảy của tủa khoảng 229 °C (Phụ lục 6.7)

C. Chế phẩm phải cho phản ứng của ion clorid (Phụ lục 8.1).

**pH**

4,0 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

**2,6-Dimethylanilin**

Lấy một thể tích chế phẩm có chứa 25 mg lidocain hydroclorid, thêm *nước* thành 10 ml, kiềm hóa bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* rồi chiết bằng *cloroform (TT)* 4 lần, mỗi lần 5 ml, mỗi lần đều lọc qua cùng một phễu có *natri sulfat khan (TT)*. Dịch chiết cloroform được bốc hơi dưới áp suất giảm (2 kPa). Hòa lẫn trong 2 ml *methanol (TT)*, thêm 1 ml *dung dịch 4-dimethylamino benzaldehyd 1 %* trong *methanol (TT)* và 2 ml *acid acetic băng (TT)*, để yên ở nhiệt độ phòng 10 min. Song song tiến hành một mẫu đối chiếu, thay chế phẩm bằng 10 ml *dung dịch đối chiếu 2,6-dimethylanilin (TT)* (1 µg/ml) trong *nước*. Màu vàng của mẫu thử không được đậm hơn màu của mẫu đối chiếu.

**Định lượng**

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm chứa khoảng 0,1 g lidocain hydroclorid, kiềm hóa bằng *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, chiết 3 lần, mỗi lần với 20 ml *cloroform (TT)*, rửa mỗi dịch chiết với cùng một lượng 10 ml *nước*, lọc dịch chiết qua giấy lọc đã thấm ướt với *cloroform (TT)*, rửa giấy lọc bằng 10 ml *cloroform (TT)*. Tập trung toàn bộ dịch rửa và dịch lọc. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,02 N (CE)*, dùng *dung dịch tím tinh thể (TT)* làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,02 N (CE)* tương đương với 5,776 mg  $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$ .

**Bảo quản**

Nơi mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc tê, thuốc chống loạn nhịp.

**Hàm lượng**

0,5 %, 1 %, 2 %, 4 %, 10 %, 20 %.



**NANG LINCOMYCIN**  
**Capsulae Lincomycini**

Là nang cứng chứa lincomycin hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng lincomycin,  $C_{18}H_{34}N_2O_6S$ , từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Chiết một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,2 g lincomycin hydroclorid bằng 5 ml hỗn hợp *cloroform*-*methanol* (4 : 1), lọc và bốc hơi dịch lọc cho đến khi thu được cặn dạng dầu. Hòa tan cặn trong 1 ml nước rồi thêm *aceton* (TT) cho tới khi bắt đầu xuất hiện tủa, thêm tiếp 20 ml *aceton* (TT) nữa. Lọc lấy tủa. Rửa tủa hai lần, mỗi lần với 10 ml *aceton* (TT). Hòa tan tủa trong một lượng nhỏ hỗn hợp *cloroform* - *methanol* (4 : 1) rồi bốc hơi đến khô. Sấy cặn thu được ở 60 °C dưới áp suất không quá 2 kPa trong 4 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ đối chiếu của lincomycin hydroclorid.

B. Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic lincomycin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**Lincomycin B**

Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử thu được, diện tích của pic lincomycin B (được xác định là pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic được rửa giải ngay trước pic lincomycin trong sắc ký đồ của dung dịch chuẩn) không được lớn hơn 5 % tổng diện tích của pic lincomycin B và pic lincomycin.

**Nước**

Không quá 7,0 % (Phụ lục 10.3).

Lấy 0,3 g bột thuốc.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Dung dịch đệm pH 6,0 - *acetonitril* - *methanol* (780 : 150 : 150). Có thể điều chỉnh tỷ lệ dung môi nếu cần.

**Dung dịch đệm pH 6,0:** Thêm 13,5 ml *acid phosphoric* (TT) vào 1000 ml nước rồi điều chỉnh đến pH 6,0 bằng *amoniac* (TT).

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch lincomycin hydroclorid chuẩn có nồng độ chính xác khoảng 1,2 mg/ml trong pha động. Có thể lắc siêu âm nếu cần để dễ hòa tan.

**Dung dịch thử:** Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều và nghiền mịn nếu cần. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg lincomycin cho vào một bình định mức 50 ml. Thêm khoảng 40 ml pha động, lắc kỹ trong 10 min với sự trợ giúp của siêu âm nếu cần. Thêm pha động đến định mức, trộn đều và lọc.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh B (5 μm hoặc 10 μm) (Lichrosorb RP8 là thích hợp).

Nhiệt độ cột: 46 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng thu được từ pic chính lincomycin không lớn hơn 1,3; hiệu lực cột xác định trên pic chính lincomycin không ít hơn 4 000 đĩa lý thuyết; độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

## **TCVN I-3:2017**

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

Tính hàm lượng lincomycin,  $C_{18}H_{34}N_2O_6S$ , trong nang dựa vào diện tích pic lincomycin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{18}H_{34}N_2O_6S$  trong lincomycin hydroclorid chuẩn.

### **Bảo quản**

Trong bao bì kín, để ở nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng trực tiếp.

### **Loại thuốc**

Kháng sinh.

### **Hàm lượng thường dùng**

250 mg, 500 mg (tính theo lincomycin).

**THUỐC TIÊM LINCOMYCIN*****Injectio Lincomycini***

Là dung dịch vô khuẩn của lincomycin hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm có thể chứa các chất ổn định.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng của lincomycin,  $C_{18}H_{34}N_2O_6S$ , từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu hoặc gần như không màu.

**Định tính**

A. Thêm acetone (TT) vào một thể tích chế phẩm có chứa khoảng 0,2 g lincomycin hydroclorid đến khi xuất hiện tủa, thêm tiếp 20 ml acetone (TT). Lọc lấy tủa, rửa tủa hai lần mỗi lần với 10 ml acetone (TT). Hòa tan tủa trong một lượng tối thiểu hỗn hợp chloroform - methanol (4 : 1). Làm bay hơi dung môi đến khô và sấy cần ở 60 °C dưới áp suất không quá 2 kPa trong 4 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ đối chiếu của lincomycin hydroclorid.

B. Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính lincomycin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**pH**

Từ 3,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

**Lincomycin B**

Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic lincomycin B (được xác định là pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic được rửa giải ngay trước pic lincomycin trong sắc ký đồ của dung dịch chuẩn) không được lớn hơn 5 % tổng diện tích của pic lincomycin B và pic lincomycin.

**Nội độc tố vi khuẩn**

Tiến hành theo phép thử Nội độc tố vi khuẩn (Phụ lục 13.2). Pha loãng thuốc tiêm nếu cần với nước BET để thu được dung dịch có chứa 10 mg lincomycin trong 1 ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 5,0 IU/ml. Giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch đệm pH 6,0 - acetonitril - methanol (780 : 150 : 150). Có thể điều chỉnh tỷ lệ dung môi nếu cần.

Dung dịch đệm pH 6,0: Thêm 13,5 ml acid phosphoric (TT) vào 1000 ml nước rồi điều chỉnh đến pH 6,0 bằng amoniac (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch lincomycin hydroclorid chuẩn có nồng độ chính xác khoảng 1,2 mg/ml trong pha động. Có thể lắc siêu âm nếu cần để dễ hòa tan.

Dung dịch thử: Lấy chính xác một thể tích thuốc tiêm tương đương với khoảng 500 mg lincomycin cho vào bình định mức 50 ml, pha loãng với pha động đến định mức. Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch thu được pha loãng với pha động thành 50,0 ml.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm x 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm hoặc 10 µm) (Lichrosorb RP8 là thích hợp).

Nhiệt độ cột: 46 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.



## TCVN 1-3:2017

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

### Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng thu được từ pic chính lincomycin không lớn hơn 1,3; hiệu lực cột xác định trên pic chính lincomycin không ít hơn 4 000 đĩa lý thuyết; độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng lincomycin,  $C_{18}H_{34}N_2O_6S$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic lincomycin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{18}H_{34}N_2O_6S$  trong lincomycin hydroclorid chuẩn.

### Bảo quản

Thuốc tiêm lincomycin phải được bảo quản ở nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ánh sáng.

### Dạng thuốc

Kháng sinh.

### Hàm lượng thường dùng

300 mg/2 ml; 600 mg/2 ml (tính theo lincomycin).

**NANG LOPERAMID**  
**Capsulae Loperamidi**

Là nang cứng chứa loperamid hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng loperamid hydroclorid,  $C_{28}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$ , từ 90,0 % đến 110,0% so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - acid formic (85 : 10 : 5).*

*Dung dịch thử: Lắc một lượng bột thuốc có chứa khoảng 10 mg loperamid hydroclorid với 10 ml methanol (TT) trong 5 min và lọc.*

*Dung dịch đối chiếu: Chứa loperamid hydroclorid chuẩn với nồng độ khoảng 10 mg/ml pha trong methanol (TT).*

*Cách tiến hành: Chấm 10 µl dung dịch thử và 1 µl dung dịch chuẩn lên bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, để khô bản mỏng ngoài không khí, sau đó cho vào bình hơi iod đến khi hiện vết và quan sát. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng vị trí với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.*

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị: Kiểu giỏ quay.*

*Môi trường hòa tan: 500 ml dung dịch đệm acetat pH 4,7.*

*Cách pha dung dịch đệm acetat pH 4,7: Thêm 200 ml dung dịch acid acetic 1 M (TT) vào 600 ml nước, điều chỉnh đến pH  $4,70 \pm 0,05$  bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), pha loãng thành 1000 ml bằng nước.*

*Tốc độ quay: 100 r/min.*

*Thời gian: 30 min.*

*Cách tiến hành: Xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).*

*Pha động, điều kiện sắc ký và cách tiến hành thực hiện theo chỉ dẫn trong phần Định lượng.*

*Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.*

*Dung dịch chuẩn: Dung dịch loperamid hydroclorid chuẩn có nồng độ tương đương dung dịch thử, pha trong môi trường hòa tan.*

*Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng loperamid hydroclorid,  $C_{28}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.*

**Độ đồng đều hàm lượng**

Phải đáp ứng yêu cầu về phép thử Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2).

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động, dung dịch chuẩn và điều kiện sắc ký theo chỉ dẫn trong phần Định lượng.*

*Dung dịch thử: Cho lượng thuốc trong 1 nang vào bình định mức 10 ml, thêm 3,5 ml dung dịch acid hydrocloric 0,5 M (TT), lắc siêu âm 15 min. Thêm 3,5 ml acetonitril (TT) rồi lắc siêu âm thêm 15 min nữa. Sau đó thêm hỗn hợp đồng thể tích acetonitril (TT) và dung dịch acid hydrocloric 0,5 M (TT) đến định mức, trộn đều và lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc, pha loãng bằng hỗn hợp đồng thể tích acetonitril (TT) và nước tới thể tích 100,0 ml, trộn đều và lọc.*

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Lấy 500 ml acetonitril (TT) pha loãng thành 1000 ml bằng nước, thêm 20 giọt acid phosphoric (TT), lắc đều. Điều chỉnh nếu cần.

**Dung dịch thử:** Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột chế phẩm tương ứng với khoảng 20 mg loperamid hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 35 ml dung dịch acid hydrocloric 0,5 M (TT), lắc siêu âm 15 min. Thêm 35 ml acetonitril (TT) và lắc siêu âm thêm 15 min nữa. Sau đó pha loãng bằng hỗn hợp đồng thể tích acetonitril và dung dịch acid hydrocloric 0,5 M (TT) đến định mức. Trộn đều và lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc pha loãng bằng hỗn hợp đồng thể tích acetonitril (TT) và nước thành 100 ml, trộn đều.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác khoảng 50 mg loperamid hydroclorid chuẩn, hòa tan trong hỗn hợp đồng thể tích acetonitril (TT) và dung dịch acid hydrocloric 0,5 M (TT) vừa đủ 250 ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml bằng hỗn hợp đồng thể tích acetonitril (TT) và nước, trộn đều (dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 10 µg/ml).

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh nitril silica gel dùng cho sắc ký (10 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột phải không nhỏ hơn 1900; hệ số dung lượng không nhỏ hơn 3,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic loperamid hydroclorid trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng loperamid hydroclorid,  $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$ , trong một nang dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$  trong loperamid hydroclorid chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc trị tiêu chảy.

**Hàm lượng thường dùng**

2 mg (tính theo loperamid hydroclorid).

**VIÊN NÉN LOPERAMID*****Tabellae Loperamidi***

Là viên nén chứa loperamid hydroclorid.

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

Hàm lượng loperamid hydroclorid,  $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$ , từ 90,0 % đến 110,0% so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

B. Lấy một lượng bột viên tương ứng khoảng 10 mg loperamid hydroclorid cho vào ống nghiệm, thêm 20 ml *isopropanol* (TT). Lắc trong 1 min. Để lắng, lấy 9,0 ml dung dịch phía trên, thêm 1,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M* (TT), trộn đều. Đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch này trong khoảng bước sóng 250 nm đến 300 nm, phổ hấp thụ tử ngoại phải có cực đại và cực tiểu giống như phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch loperamid hydroclorid chuẩn được tiến hành tương tự.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4).

*Môi trường hòa tan*: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M* (TT).

*Thiết bị*: Kiểu cánh khuấy.

*Tốc độ quay*: 50 r/min.

*Thời gian*: 30 min.

*Cách tiến hành*: Xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động và điều kiện sắc ký* thực hiện theo chỉ dẫn trong phần Định lượng.

*Thể tích tiêm*: 50  $\mu$ l.

*Dung dịch thử*: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch loperamid hydroclorid chuẩn có nồng độ tương tự như dung dịch thử, pha trong môi trường hòa tan.

*Yêu cầu*: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng loperamid hydroclorid,  $C_{29}H_{33}ClN_2O_2 \cdot HCl$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Độ đồng đều hàm lượng**

Phải đáp ứng yêu cầu về phép thử Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2).

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động, dung dịch chuẩn và điều kiện sắc ký và cách tiến hành* thực hiện theo chỉ dẫn trong phần Định lượng.

*Dung dịch thử*: Cho 1 viên thuốc vào bình định mức 200 ml, thêm 4 ml *dung dịch acid phosphoric 5 %* (TT) và 20 ml *methanol* (TT), lắc cho tan rồi thêm nước đến định mức, trộn đều, lọc.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động*: Acetonitril - *dung dịch đệm* (45 : 55). Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

*Dung dịch đệm*: Hòa tan 3,0 g *triethylamin hydroclorid* (TT) và 1 ml *acid phosphoric* (TT) trong 550 ml nước.

*Dung dịch thử*: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 8 mg loperamid hydroclorid vào bình định mức 1000 ml, thêm 20 ml *dung dịch acid phosphoric 5 %* (TT) và 100 ml *methanol* (TT), lắc siêu âm trong 30 min. Pha loãng bằng nước vừa đủ thể tích.

*Dung dịch chuẩn*: Cân chính xác khoảng 50 mg loperamid hydroclorid chuẩn hòa tan trong nước vừa đủ 250,0 ml. Lấy chính xác 10,0 ml dung dịch này cho vào bình định mức 250 ml, thêm 5 ml *dung dịch acid phosphoric 5 %* (TT), 25 ml *methanol* (TT) và thêm nước đến định mức, trộn đều.

## TCVN I-3:2017

### *Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (8 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

### *Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic loperamid hydroclorid phải không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng loperamid hydroclorid,  $C_{28}H_{33}ClN_2O_2.HCl$ , trong một viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{28}H_{33}ClN_2O_2.HCl$  trong loperamid hydroclorid chuẩn.

### **Bảo quản**

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

### **Loại thuốc**

Thuốc trị tiêu chảy.

### **Hàm lượng thường dùng**

2 mg, tính theo loperamid hydroclorid.

**VIÊN NÉN MAGNESI - B6****Tabellae Magnesii - Pyridoxini hydrochloridi**

Là viên nén bao chứa magnesi lactat dihydrat và pyridoxin hydrochlorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng magnesi lactat dihydrat,  $C_6H_{10}MgO_6 \cdot 2H_2O$ , từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng pyridoxin hydrochlorid,  $C_8H_{11}NO_2 \cdot HCl$ , từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lấy một lượng bột viên tương đương khoảng 40 mg magnesi, thêm 5 ml nước, đun nóng và khuấy để hòa tan. Để nguội, lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng của ion magnesi (Phụ lục 8.1).

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Isopropanol - nước - amoniac đậm đặc (85 : 20 : 1).*

*Dung môi hòa tan: Dung dịch acid hydrochloric 0,01 M - methanol (70 : 30).*

*Dung dịch thử:* Hòa tan một lượng bột viên tương đương khoảng 0,2 g magnesi lactat dihydrat trong dung môi hòa tan ở nhiệt độ 70 °C đến 80 °C, làm nguội và thêm dung môi hòa tan vừa đủ 10 ml. Lọc.

*Dung dịch đối chiếu:* Hòa tan 0,2 g magnesi lactat dihydrat chuẩn trong dung môi hòa tan ở nhiệt độ 70 °C đến 80 °C, làm nguội và thêm dung môi hòa tan vừa đủ 10 ml. Lọc.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, phun dung dịch kali permanganat 1 % và quan sát bằng mắt thường.

Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Trong phần Định lượng pyridoxin hydrochlorid, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic pyridoxin hydrochlorid trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

**Định lượng**

Cân 20 viên đã loại bỏ vỏ bao, tính khối lượng trung bình viên nhân và nghiền thành bột mịn.

**Định lượng magnesi lactat dihydrat**

Cân chính xác một lượng bột viên tương đương khoảng 0,25 g magnesi lactat dihydrat vào bình định mức 100 ml; thêm khoảng 80 ml nước, lắc siêu âm 15 min. Làm nguội và thêm nước tới định mức, lắc đều, lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 50,0 ml dịch lọc thêm 5 ml đệm amoniac pH 10 (TT) và 50 mg hỗn hợp đen eriocrom T (TT). Đun nóng khoảng 40 °C và chuẩn độ bằng dung dịch Trilon B 0,05 M (CĐ) đến khi chuyển sang màu xanh. Tiến hành song song với một mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch Trilon B 0,05 M (CĐ) tương đương với 11,92 mg  $C_6H_{10}MgO_6 \cdot 2H_2O$ .

**Định lượng pyridoxin hydrochlorid**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Dung dịch A:* Hỗn hợp gồm 75 thể tích dung dịch kali dihydrophosphat 1,36 % và 25 thể tích methanol (TT), điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (TT).

*Pha động:* Dung dịch natri heptansulfonat 0,22 % trong dung dịch A.

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch pyridoxin hydrochlorid chuẩn 0,005 %.

*Dung dịch thử:* Cân chính xác một lượng bột viên tương đương khoảng 5 mg pyridoxin hydrochlorid vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml nước, lắc kỹ và siêu âm 10 min để hòa tan, thêm nước đến định mức, lắc đều, lọc.

*Điều kiện sắc ký:*

## TCVN I-3:2017

Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 291 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic pyridoxin hydroclorid giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng pyridoxin hydroclorid,  $C_8H_{11}NO_3.HCl$ , dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_8H_{11}NO_3.HCl$  trong pyridoxin hydroclorid chuẩn.

### **Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Điều trị thiếu maggesi, yếu cơ.

### **Hàm lượng thường dùng**

470 mg maggesi lactat dihydrat, 5 mg pyridoxin hydroclorid.

**VIÊN NÉN MAGNESI - NHÔM HYDROXYD*****Tabellae Aluminii hydroxydi - Magnesii hydroxydi*****Viên nén Maloxal**

Là viên nén chứa nhôm hydroxyd và magnesi hydroxyd.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20). Là viên nhai hoặc ngậm nên không phải thử độ tan rã.

Hàm lượng của nhôm hydroxyd,  $Al(OH)_3$ , và magnesi hydroxyd,  $Mg(OH)_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Nếu dùng nhôm hydroxyd gel khô thì 1 mg gel khô tương ứng với 0,765 mg  $Al(OH)_3$ .

**Định tính**

A. Cân 0,7 g bột viên đã nghiền mịn, thêm 10 ml dung dịch acid hydrochloric 3 M (TT) và 5 giọt dung dịch đỏ methyl (TT), đun nóng đến sôi, thêm dung dịch amoniac 6 M (TT) đến khi có màu vàng đậm. Tiếp tục đun sôi trong 2 min, lọc, dịch lọc phải có phản ứng của ion magnesi (Phụ lục 8.1).

B. Rửa tủa thu được trong phần Định tính A với dung dịch amoni clorid 2 % nóng, hòa tan tủa trong acid hydrochloric (TT), dung dịch phải có phản ứng của ion nhôm (Phụ lục 8.1).

**Khả năng trung hòa (Độ hấp thụ acid)**

Chú ý: Đảm bảo nhiệt độ bình thử ở  $37 \pm 3$  °C trong suốt quá trình thử.

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng một viên và chuyển vào bình nón dung tích 250 ml. Nếu cần có thể làm ẩm toàn bộ lượng mẫu định lượng bằng 5 ml ethanol 96% (TT) (đã được chỉnh đến pH 3,5). Thêm 70 ml nước và khuấy bằng máy khuấy từ trong 1 min. Hút chính xác 30,0 ml dung dịch acid hydrochloric 1 N (CĐ) vào bình nón [nếu khả năng trung hòa acid của mẫu vượt quá 25 mEq thì phải dùng 60,0 ml dung dịch acid hydrochloric 1 N (CĐ)]. Tiếp tục khuấy bằng máy khuấy từ thêm đúng 15 min nữa. Ngay lập tức, chuẩn độ acid hydrochloric thừa bằng dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ) đến pH 3,5 (bàn vồng trong 10 s đến 15 s), thời gian chuẩn độ không vượt quá 5 min.

Song song tiến hành một mẫu trắng. Hiệu số thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,5 N dùng trong mẫu trắng và dùng trong mẫu thử biểu thị lượng acid hydrochloric hấp thụ.

Lượng acid hydrochloric hấp thụ tính cho 1 viên theo khối lượng trung bình viên không được ít hơn số mEq tính bằng công thức:

$$0,55(0,0385 A) + 0,8(0,0343 M)$$

Trong đó:

0,0385 và 0,0343 theo thứ tự là khả năng trung hòa acid lý thuyết tính bằng mEq của  $Al(OH)_3$  và  $Mg(OH)_2$ .

A và M lần lượt là số miligam  $Al(OH)_3$  và  $Mg(OH)_2$  có trong 1 viên, được tính dựa theo hàm lượng ghi trên nhãn.

1 ml dung dịch acid hydrochloric 1 N (CĐ) tương đương 1 mEq acid hấp thụ.

**Định lượng**

Cân chính xác một lượng bột ở phần thử khả năng trung hòa acid tương ứng với 1200 mg nhôm hydroxyd cho vào cốc có mỏ 150 ml, thêm 20 ml nước, khuấy đều, thêm từ từ 30 ml dung dịch acid hydrochloric 3 M (TT). Đun nóng nhẹ (nếu cần) cho dễ tan. Để nguội, lọc vào bình định mức 200 ml, rửa phễu lọc bằng nước, gộp dịch rửa vào bình và thêm nước đến định mức. Trộn đều, được dung dịch A để tiến hành định lượng.

**Nhôm hydroxyd:** Lấy 10,0 ml dung dịch A, cho vào bình nón dung tích 250 ml rồi thêm theo thứ tự như sau: 20 ml nước, 25,0 ml dung dịch Trilon B 0,05 M (CĐ) (cho từng giọt, vừa cho vừa lắc kỹ), 20 ml dung dịch đệm acid acetic - amoni acetat (TT). Đun nóng đến nhiệt độ gần sôi trong 5 min. Để nguội. Thêm 50 ml ethanol (TT), 2 ml dung dịch dithizon (TT). Trộn đều. Chuẩn độ lượng Trilon B thừa bằng dung dịch kẽm sulfat 0,05 M (CĐ) đến khi màu chuyển từ lục tím sang hồng. Song song tiến hành một mẫu trắng, thay 10 ml dung dịch A bằng 10 ml nước.

1 ml dung dịch Trilon B 0,05 M (CĐ) (dinatri edetat 0,05 M) tương đương với 3,9 mg  $Al(OH)_3$ .



## TCVN I-3:2017

**Magnesi hydroxyd:** Lấy 5,0 ml dung dịch A, cho vào bình nón dung tích 300 ml. Thêm 100 ml nước cất (TT), 20 ml triethanolamin (TT). Lắc đều. Thêm 10 ml đệm amoniac-amoni clorid (TT) và 3 giọt dung dịch đen eriocrom T (TT) [hòa tan 200 mg đen eriocrom T (TT) trong hỗn hợp 15 ml triethanolamin (TT) và 5 ml ethanol (TT)]. Làm lạnh đến 3 °C đến 4 °C. Lấy ra và chuẩn độ bằng dung dịch Trilon B 0,05 M (CE) đến khi có màu xanh lam. Song song tiến hành một mẫu trắng, thay 5 ml dung dịch A bằng 5 ml nước.

1 ml dung dịch Trilon B 0,05 M (CE) tương đương với 2,916 mg Mg(OH)<sub>2</sub>.

### Bảo quản

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

### Loại thuốc

Phối hợp trong điều trị loét dạ dày - tá tràng.

### Hàm lượng thường dùng

400 mg nhôm hydroxyd và 400 mg magnesi hydroxyd.

**VIÊN NÉN MEBENDAZOL****Tabellae Mebendazolii**

Là viên nén chứa mebendazol.

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

Hàm lượng mebendazol,  $C_{16}H_{13}N_3O_3$ , từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

**Bản mỏng:** *Silica gel GF<sub>254</sub>*.

**Dung môi khai triển:** *Cloroform - methanol - acid formic 96 % (90 : 5 : 5)*.

**Dung dịch thử:** Lấy một lượng bột viên tương ứng với 200 mg mebendazol, lắc kỹ với 20 ml hỗn hợp *cloroform - acid formic 96 % (19 : 1)*. Làm ấm hỗn dịch này trong nồi cách thủy vài phút, để nguội, lọc.

**Dung dịch đối chiếu:** Hòa tan 50 mg mebendazol đối chiếu trong 5 ml hỗn hợp *cloroform - acid formic 96 % (19 : 1)*.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch, làm khô vết chấm. Triển khai sắc ký đến khi dung môi di chuyển được 3/4 bản mỏng, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho giá trị  $R_f$  tương ứng với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường hòa tan:** 900 ml dung dịch *acid hydrochloric 0,1 M (TT)* chứa *natri laurylsulfat 1% (TT)*.

**Tốc độ quay:** 75 r/min.

**Thời gian:** 120 min.

**Cách tiến hành:**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Dung dịch đệm:** Hòa tan 8 g *natri hydroxyd (TT)* trong 2 l *nước*, thêm 3 g *natri laurylsulfat (TT)*, trộn, sau đó thêm 20 ml *acid phosphoric (TT)* và chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

**Pha động:** *Acetonitril (TT) - dung dịch đệm (3 : 7)*. Lọc và đuổi khí pha động, điều chỉnh tỉ lệ pha động nếu cần.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác 25 mg mebendazol chuẩn cho vào bình định mức 50 ml, thêm 10 ml *acid formic (TT)*, lắc để hòa tan và thêm đến định mức bằng *methanol (TT)*. Pha loãng dung dịch thu được bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ tương tự như nồng độ của dung dịch thử.

**Dung dịch thử:** Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan chế phẩm, lọc, bỏ dịch lọc đầu.

**Điều kiện sắc ký:**

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

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10  $\mu$ l.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic mebendazol trong 6 lần tiêm nhắc lại phải không lớn hơn 2 %.

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

Tính lượng mebendazol,  $C_{16}H_{13}N_3O_3$ , hòa tan trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{16}H_{13}N_3O_3$  trong mebendazol chuẩn.

**Yêu cầu:** Không được ít hơn 75 % (Q) lượng mebendazol so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 120 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** *Methanol* - dung dịch kali dihydrophosphat 0,05 M (60 : 40). Điều chỉnh pH của hỗn hợp đến 5,5 bằng acid phosphoric 0,1 M (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), lọc. Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác 25 mg mebendazol chuẩn cho vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml acid formic (TT), đun trong cách thủy ở 50 °C trong 15 min, lắc bằng máy lắc trong 5 min, thêm 90 ml methanol (TT), để nguội và thêm methanol (TT) tới định mức, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 25,0 ml với pha động.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 500 mg mebendazol cho vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml acid formic (TT), đun trong cách thủy ở 50 °C trong 15 min. Lắc bằng máy lắc trong 1 h, pha loãng với nước đến định mức, lắc, lọc. Loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 5 ml dịch lọc cho vào bình định mức 100 ml, pha loãng với hỗn hợp dung dịch acid formic - methanol (1 : 9) đến định mức, trộn đều. Hút chính xác 5,0 ml dung dịch này cho vào bình định mức 25 ml, pha loãng với pha động đến định mức.

**Điều kiện sắc ký:**

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

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng phải không lớn hơn 2, hiệu lực cột được xác định từ pic chính có số đĩa lý thuyết không dưới 2500, và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính trong 6 lần tiêm nhắc lại không lớn hơn 1 %.

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

Tính lượng mebendazol, C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> trong mebendazol chuẩn.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc trị giun sán.

**Hàm lượng thường dùng**

500 mg.

**VIÊN NÉN MEFLOQUIN*****Tabellae Mefloquini***

Là viên nén chứa mefloquin hydroclorid.

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

Hàm lượng mefloquin hydroclorid,  $C_{17}H_{18}F_6N_2O.HCl$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng:* Silica gel GF<sub>254</sub> đã được triển khai bằng hỗn hợp methanol - methylen clorid (20 : 80), sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min trước khi sử dụng.

*Dung môi khai triển:* Acid acetic khan - methanol - methylen clorid (10 : 10 : 80).

*Dung dịch thử:* Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 16 mg mefloquin hydroclorid, thêm 10 ml methanol (TT), lắc kỹ và lọc.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Dung dịch mefloquin hydroclorid chuẩn có nồng độ 1,6 mg/ml trong methanol (TT).

*Dung dịch đối chiếu (2):* Pha loãng 2,5 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng methanol (TT).

*Dung dịch đối chiếu (3):* Thêm 1 ml dung dịch quinidin sulfat chuẩn 0,016 mg/ml vào 1 ml dung dịch đối chiếu (2).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí khoảng 15 min. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Phun nhẹ bằng hỗn hợp được pha ngay trước khi sử dụng gồm 1 thể tích acid sulfuric (TT) và 40 thể tích thuốc thử iodoplatinat (TT). Sau đó phun lên bản mỏng dung dịch hydrogen peroxyl đậm đặc (TT).

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về giá trị  $R_f$ , màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho hai vết tách ra rõ ràng.

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

C. Lắc một lượng bột viên tương đương 0,2 g mefloquin hydroclorid với 20 ml nước, lọc, dịch lọc cho phản ứng A đặc trưng của ion clorid (Phụ lục 8.1).

**Độ hòa tan**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Cách tiến hành :*

*Dung dịch thử:* Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc nếu cần với môi trường hòa tan để có nồng độ tương tự như dung dịch chuẩn.

*Dung dịch chuẩn:* Pha dung dịch mefloquin hydroclorid chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ chính xác khoảng 0,2 mg/ml [có thể sử dụng methanol (TT) với lượng không vượt quá 5 % thể tích cuối cùng để hòa tan hoàn toàn mefloquin]. Tiếp tục pha loãng với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ mefloquin hydroclorid khoảng 0,04 mg/ml.

Đo độ hấp thụ của dung dịch thử và chuẩn ở bước sóng 285 nm (Phụ lục 4.1), sử dụng cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 80 %(Q) lượng mefloquinhydroclorid,  $C_{17}H_{18}F_6N_2O.HCl$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hòa tan 1 g *tetraheptylamoni bromid* (TT) trong hỗn hợp gồm 200 ml *methanol* (TT), 400 ml dung dịch có chứa 1,5 g/l *natri hydrosulfat* (TT) và 400 ml *acetonitril* (TT).

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng mefloquin hydroclorid chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,1 mg/ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg mefloquin hydroclorid vào bình định mức 200 ml, thêm 100 ml pha động và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến định mức, lắc đều. Lọc.

**Dung dịch phân giải:** Hòa tan 8 mg mefloquin hydroclorid chuẩn và 8 mg quinidin sulfat chuẩn trong vừa đủ 50,0 ml pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với pha động.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) và tiền cột (2,5 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, độ phân giải giữa hai pic mefloquin và quinidin không nhỏ hơn 8,5. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic mefloquin trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng mefloquin hydroclorid,  $C_{17}H_{18}F_8N_2O.HCl$ , có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{17}H_{18}F_8N_2O.HCl$  của mefloquin hydroclorid chuẩn.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Kháng ký sinh trùng sốt rét.

**Hàm lượng thường dùng**

250 mg (tính theo dạng hydroclorid).

**VIÊN NÉN MELOXICAM*****Tabellae Meloxicami***

Là viên nén chứa meloxicam.

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

Hàm lượng meloxicam,  $C_{14}H_{13}N_5O_4S_2$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng:* Silica gel  $F_{254}$ .

*Dung môi khai triển:* Amoniac 13,5 M - methanol - dicloromethan (1 : 20 : 80)

*Dung dịch thử:* Cân một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 50 mg meloxicam, thêm 5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M trong methanol và 20 ml methanol (TT), lắc trong 15 min và lọc.

*Dung dịch đối chiếu:* Hòa tan 50 mg meloxicam trong 5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M trong methanol, pha loãng dung dịch thu được thành 25 ml bằng methanol (TT).

*Cách tiến hành:* Châm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về hình dạng, màu sắc và  $R_f$  với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Trong mục Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic meloxicam trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch đệm.

*Chuẩn bị dung dịch đệm:* Hòa tan 13,61 g kali dihydrophosphat (TT) trong 800 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,5 với dung dịch natri hydroxyd 0,5 M và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:*

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan 30 mg meloxicam chuẩn trong 5 ml methanol (TT), thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M và thêm môi trường hòa tan tới vừa đủ 200,0 ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với môi trường hòa tan (dung dịch thu được có hàm lượng meloxicam khoảng 0,00075 %).

*Dung dịch thử:* Lọc dung dịch môi trường sau khi hòa tan chế phẩm, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng với môi trường hòa tan để có nồng độ tương đương với dung dịch chuẩn (nếu cần).

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 362 nm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính hàm lượng meloxicam đã hòa tan trong một viên từ độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của  $C_{14}H_{13}N_5O_4S_2$  trong meloxicam chuẩn.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 70 % (Q) lượng meloxicam,  $C_{14}H_{13}N_5O_4S_2$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Trộn đều 630 ml dung môi A và 370 ml dung môi B.

*Dung môi A:* Dung dịch diamoni hydrophosphat 0,20 %, điều chỉnh đến pH 7 bằng dung dịch acid phosphoric 2 M (TT).

*Dung môi B:* Trộn 650 ml methanol (TT) với 100 ml 2-propanol (TT), trộn đều.

*Dung dịch (1):* Cân một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 30 mg meloxicam, thêm 10 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), trộn đều để làm ẩm, thêm 40 ml methanol (TT), lắc siêu âm

trong 5 min. Thêm tiếp 40 ml *methanol* (TT), lắc bằng khuấy từ trong 3 h và sau đó lắc siêu âm trong 5 min. Để nguội, thêm *methanol* (TT) vừa đủ 100,0 ml và lọc.

*Dung dịch* (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch (1) thành 100,0 ml với *methanol* (TT); pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với *methanol* (TT).

*Dung dịch* (3): Hòa tan 4,5 mg 5-methylthiazol-2-ylamin trong 20 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT) và 20 ml *methanol* (TT), để nguội và thêm *methanol* (TT) vừa đủ 200,0 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml với *methanol* (TT).

*Dung dịch* (4): Hỗn hợp đồng thể tích dung dịch (1) và dung dịch (3).

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (10 cm × 4,0 mm) nhồi pha tĩnh C (10 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành:*

Phép thử chỉ có giá trị nếu trên sắc ký đồ của dung dịch (4), hệ số phân giải giữa hai pic chính ít nhất bằng 4.

Trên sắc ký đồ của dung dịch (1), diện tích của pic tương ứng với 5-methylthiazol-2-ylamin không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (3) (0,15 %); diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (2) (0,2 %) và tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 2,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (2) (0,5 %).

#### **Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động, điều kiện sắc ký* thực hiện như mục Tạp chất liên quan.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg meloxicam, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT), thêm 40 ml *methanol* (TT), lắc siêu âm trong 5 min. Thêm tiếp 40 ml *methanol* (TT), lắc bằng khuấy từ trong 3 h và sau đó lắc siêu âm trong 5 min. Để nguội, thêm *methanol* (TT) vừa đủ 100,0 ml và lọc.

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan 30 mg meloxicam chuẩn trong 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT), thêm 40 ml *methanol* (TT), để nguội và thêm *methanol* (TT) vừa đủ 100,0 ml.

*Cách tiến hành:*

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

Tính hàm lượng meloxicam,  $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ , trong viên dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$  trong meloxicam chuẩn.

#### **Bảo quản**

Bảo quản ở nơi khô, nhiệt độ từ 15 °C đến 30 °C (tốt nhất là 25 °C).

#### **Loại thuốc**

Thuốc chống viêm không steroid.

#### **Hàm lượng thường dùng**

7,5 mg, 15 mg.

**VIÊN NÉN METFORMIN****Tabellae Metformini**

Là viên nén bao chứa metformin hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

**Hàm lượng metformin hydroclorid,  $C_4H_{11}N_5.HCl$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.**

**Định tính**

Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg metformin hydroclorid với 20 ml *ethanol* (TT). Lọc, bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến khô, sấy cân ở 105 °C trong 1 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cân thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của metformin hydroclorid.

**Tạp chất liên quan (1-cyanoguanidin)**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Dung dịch amoni dihydrophosphat 1,7 % được chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric* (TT).

**Dung dịch thử:** Lắc một lượng bột viên tương ứng 0,5 g metformin hydroclorid với pha động và thêm pha động vừa đủ 100,0 ml, lọc.

**Dung dịch đối chiếu:** Hòa tan 20 mg 1-cyanoguanidin trong nước và thêm nước vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 200,0 ml bằng pha động.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là những tiểu phân silica gel xốp, bề mặt được liên kết với acid benzensulfonic (5 μm) (cột Partisphere 5 μ SCX là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 218 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ thu được bằng nửa thang đo.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với pic 1-cyanoguanidin cũng không được lớn hơn diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,02 %).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Thiết bị:** Kiểu giỏ quay.

**Môi trường:** 900 ml dung dịch kali dihydrophosphat 0,68 % được chỉnh đến pH 6,8 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT).

**Tốc độ quay:** 100 r/min.

**Thời gian:** 45 min.

**Cách tiến hành:** Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 233 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính hàm lượng metformin hydroclorid đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 806 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 233 nm.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 70 % (Q) lượng metformin hydroclorid,  $C_4H_{11}N_5.HCl$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g metformin hydroclorid, lắc với 70 ml nước trong 15 min, thêm nước vừa đủ 100,0 ml và trộn đều. Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc này thành 100,0 ml bằng nước, trộn đều. Tiếp tục pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước. Đo độ hấp



## **TCVN I-3:2017**

thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng có cực đại 232 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính hàm lượng metformin hydroclorid theo A (1 %, 1 cm). Lấy 798 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 232 nm.

### **Bảo quản**

Ở nhiệt độ 15 °C đến 30 °C.

### **Loại thuốc**

Chống đái tháo đường.

### **Hàm lượng thường dùng**

500 mg, 850 mg.

**VIÊN NÉN METHIONIN**  
*Tabellae Methionini*

Là viên nén chứa DL-methionin.

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

Hàm lượng methionin,  $C_2H_{11}NO_2S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - butanol (20 : 20 : 80).*

*Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg DL-methionin, thêm 50 ml nước. Lắc kỹ để hòa tan. Lọc.*

*Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg DL-methionin đối chiếu trong nước vừa đủ 50 ml.*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l các dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Phun dung dịch ninhydrin 1 % trong ethanol. Sấy bản mỏng ở 110 °C đến khi xuất hiện vết. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có vị trí và màu sắc tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.*

B. Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g DL-methionin và 0,1 g glycine trong 4,5 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT), lọc. Thêm vào dịch lọc 1 ml dung dịch natri nitroprusiat 2,5 % (TT) mới pha rồi đun ở 40 °C trong 10 min. Làm lạnh bằng nước đá rồi thêm 2 ml hỗn hợp acid phosphoric - acid hydrochloric (1 : 9), lắc, hỗn hợp chuyển thành màu đỏ thẫm.

**Định lượng**

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g DL-methionin cho vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 75 ml nước, lắc, để yên 30 min, thỉnh thoảng lắc nhẹ, thêm nước tới định mức. Lọc qua giấy lọc khô và hứng dịch lọc vào bình khô. Bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 25 ml dịch lọc cho vào bình nón nút mài và thêm 1,25 g dikali hydrophosphat (TT), 0,5 g kali dihydrophosphat (TT), 1 g kali iodid (TT) và lắc cho tan hoàn toàn. Thêm chính xác 25 ml dung dịch iod 0,1 N (CĐ), đậy nút bình, lắc mạnh và để yên 30 min tránh ánh sáng. Chuẩn độ iod thừa bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ) với chỉ thị là dung dịch hồ tinh bột (TT). Song song tiến hành một mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch iod 0,1 N (CĐ) tương đương với 7,461 mg  $C_2H_{11}NO_2S$ .

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc điều trị ngộ độc paracetamol.

**Hàm lượng thường dùng**

250 mg.



**VIÊN NÉN METHYLDOPA*****Tabellae Methyldopi***

Là viên nén chứa methyl dopa.

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 methyl dopa,  $C_{10}H_{13}NO_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong phần Độ hòa tan, phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng 230 nm đến 350 nm có hấp thụ cực đại ở khoảng 280 nm.

B. Cân một lượng bột viên tương ứng với 10 mg methyl dopa, thêm vài giọt dung dịch ninhydrin 2 % trong ethanol 96 %, đun nóng, dần dần xuất hiện màu đỏ tía sẫm.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Thiết bị:** Kiểu giỏ quay.

**Môi trường hòa tan:** 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

**Tốc độ quay:** 100 r/min.

**Thời gian:** 45 min.

**Cách tiến hành:** Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,05 mg methyl dopa/ml. Pha dung dịch methyl dopa chuẩn trong môi trường hòa tan có nồng độ chính xác khoảng 0,05 mg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch ở bước sóng 280 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng methyl dopa,  $C_{10}H_{13}NO_4$ , đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ  $C_{10}H_{13}NO_4$  của dung dịch chuẩn.

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

**Định lượng**

**Dung dịch sắt (II) tartrat:** Hòa tan 1 g sắt (II) sulfat (TT), 2 g natri kali tartrat (TT) và 100 mg natri metabisulfít (TT) trong nước vừa đủ 100 ml. Pha trước khi dùng.

**Dung dịch đệm:** Hòa tan 50 g amoni acetat (TT) trong 1000 ml ethanol 20 % (TT). Điều chỉnh đến pH 8,5 với dung dịch amoniac 6 M (TT).

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg methyl dopa vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT), lắc trong 15 min, thêm dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT) đến định mức. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu.

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch methyl dopa chuẩn trong dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT) có nồng độ chính xác khoảng 1 mg/ml.

**Cách tiến hành:** Lấy 5,0 ml dung dịch thử cho vào bình định mức 100 ml, thêm 5 ml dung dịch sắt (II) tartrat, pha loãng với dung dịch đệm đến định mức, lắc đều. Tiến hành tương tự với 5,0 ml dung dịch chuẩn. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 520 nm, trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là hỗn hợp 5 ml nước và 5 ml dung dịch sắt (II) tartrat, pha loãng với dung dịch đệm vừa đủ 100,0 ml.

Tính hàm lượng methyl dopa,  $C_{10}H_{13}NO_4$ , trong viên dựa vào các độ hấp thụ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ  $C_{10}H_{13}NO_4$  của dung dịch chuẩn.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Chống tăng huyết áp.

**Hàm lượng thường dùng**

125 mg và 250 mg.



**VIÊN NÉN METHYLPREDNISOLON*****Tabellae Methylprednisoloni***

Là viên nén chứa methylprednisolon.

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

Hàm lượng methylprednisolon,  $C_{22}H_{30}O_5$ , từ 80,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Lấy một lượng bột viên tương ứng với 50 mg methylprednisolon, chiết bằng 100 ml *cloroform* (TT), lọc lấy dịch chiết và bay hơi đến khô. Cẩn thu được làm các phép thử sau:

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

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

*Bản mỏng: Silica gel F<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển:*

*Dung môi I: Dicloromethan - ether - methanol - nước (77 : 15 : 8 : 1,2).*

*Dung môi II: Ether - toluen - butanol đã bão hòa nước (80 : 15 : 5).*

*Dung môi hòa mẫu: Dicloromethan - methanol (9 : 1).*

*Dung dịch thử:* Hòa tan 10 mg cẩn trong dung môi hòa mẫu và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Hòa tan 20 mg methylprednisolon chuẩn trong dung môi hòa mẫu và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Hòa tan 10 mg hydrocortison chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và thêm dung dịch đối chiếu (1) vừa đủ 10 ml.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký lần lượt trong dung môi I, dung môi II, mỗi dung môi chạy 15 cm. Sau khi để khô bản mỏng ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước. Phun lên bản mỏng dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT), sấy ở nhiệt độ 120 °C trong 10 min hoặc cho đến khi các vết xuất hiện. Để nguội, quan sát dưới ánh sáng ban ngày và dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về màu dưới ánh sáng ban ngày và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại (365 nm), về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ rệt.

**Tạp chất liên quan**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Dicloromethan - ether - methanol - nước (77 : 15 : 8 : 1,2).*

*Dung môi hòa mẫu: Cloroform - methanol (9 : 1).*

*Dung dịch thử:* Lắc một lượng bột viên tương ứng với 20 mg methylprednisolon với 2 ml dung môi hòa mẫu trong 15 min. Ly tâm và lấy dịch trong.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Pha loãng một thể tích dung dịch thử thành 50 thể tích bằng dung môi hòa mẫu.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Pha loãng 1 thể tích dung dịch đối chiếu (1) thành 4 thể tích bằng dung môi hòa mẫu.

*Dung dịch đối chiếu (3):* Hòa tan 1 mg hydrocortison trong hỗn hợp gồm 0,1 ml dung dịch thử và 0,9 ml methanol (TT).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử cũng không được đậm hơn

## TCVN I-3:2017

vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2 %) và không có quá một vết như vậy đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) có 2 vết chính gần nhau nhưng tách rời nhau.

**Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu giỏ quay.

*Môi trường:* 900 ml nước.

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 256 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Tính hàm lượng methylprednisolon,  $C_{22}H_{30}O_6$ , đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 400 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 256 nm.

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

**Định lượng**

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 10 mg methylprednisolon, lắc với 10 ml nước và chiết bằng *cloroform* (TT) với các lượng 100 ml, 50 ml, 50 ml, 40 ml. Rửa mỗi dịch chiết với cùng một lượng 10 ml nước. Gộp các dịch chiết, lọc và pha loãng thành 250 ml bằng *cloroform* (TT). Hút chính xác 25 ml dung dịch thu được và bay hơi đến khô. Hòa tan cần trong *ethanol không có aldehyd* (TT) để được dung dịch có nồng độ chính xác khoảng 390 µg đến 410 µg trong 10 ml. Tiến hành định lượng bằng phương pháp Định lượng các steroid bằng tetrazolium (Phụ lục 10.8).

**Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Corticosteroid.

**Hàm lượng thường dùng**

2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg.

**THUỐC TIÊM METHYLPREDNISOLON ACETAT*****Injectio Methylprednisoloni acetatis***

Là hỗn dịch vô khuẩn của methylprednisolon acetat trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm được pha chế vô khuẩn.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng methylprednisolon acetat,  $C_{24}H_{32}O_6$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Hỗn dịch màu trắng, lắng xuống khi để yên nhưng phân tán dễ dàng khi lắc. Khi kiểm tra dưới kính hiển vi, các tiểu phân có dạng tinh thể và hiếm có tiểu phân có kích thước lớn hơn 20  $\mu m$ .

**Định tính**

Pha loãng một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 0,1 g methylprednisolon acetat thành 5 ml với nước. Ly tâm và bỏ lớp nước phía trên. Rửa cần 5 lần, mỗi lần với 5 ml nước bằng cách phân tán cần trong nước, ly tâm và bỏ dịch rửa. Cần thu được, sau khi sấy ở 105 °C trong 3 giờ, làm các phép thử sau:

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ đối chiếu của methylprednisolon acetat.

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

**Bản mỏng:** *Kieselguhr G*. Thấm bản mỏng bằng cách đặt bản mỏng vào trong một bình sắc ký có chứa một lớp mỏng hỗn hợp dung môi *aceton - formamid* (9 : 1), để dung môi thấm lên hết bản mỏng, lấy bản mỏng ra để bay hơi dung môi và dùng trong vòng 2 h.

**Dung môi khai triển:** *Cloroform*.

**Dung môi hòa mẫu:** *Cloroform - methanol* (9 : 1).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 25 mg cần trong 10 ml dung môi hòa mẫu.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Dung dịch methylprednisolon acetat chuẩn 0,25 % trong dung môi hòa mẫu.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hỗn hợp đồng thể tích dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1)

**Cách tiến hành:** Châm riêng biệt lên bản mỏng 2  $\mu l$  mỗi dung dịch trên sao cho chiều triển khai sắc ký cùng chiều với chiều thấm bản mỏng. Sau khi lấy bản mỏng ra, để bay hơi dung môi ngoài không khí, sấy ở 120 °C trong 15 min và phun lên bản mỏng còn nóng **dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT)**. Sấy ở 120 °C trong 10 min hoặc cho đến khi các vết xuất hiện. Để nguội rồi quan sát bản mỏng dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, kích thước và màu dưới ánh sáng ban ngày và huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại (365 nm), với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) là một vết đơn.

**pH**

Từ 3,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hỗn hợp *n-Clorobutan - n-clorobutan bão hòa nước - tetrahydrofuran - methanol - acid acetic băng* (475 : 475 : 70 : 35 : 30).

**Dung dịch chuẩn nội:** Cân 0,12 g prednisolon chuẩn vào bình định mức 20 ml, thêm 0,6 ml **acid acetic băng (TT)**, trộn đều. Thêm chậm **cloroform (TT)**, vừa thêm vừa lắc siêu âm đến khi hòa tan và thêm **cloroform (TT)** đến định mức.

**Dung dịch thử:** Lắc hỗn dịch chế phẩm cho đồng nhất, hút một lượng tương đương với 40 mg methylprednisolon acetat vào bình định mức 25 ml. Thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội, thêm **cloroform (TT)** đến định mức, lắc 15 min hoặc đến khi lớp nước trong. Hút 4,0 ml lớp **cloroform (TT)**, thêm 30 ml **cloroform (TT)** và 0,4 g **natri sulfat khan (TT)**, lắc 5 min và dùng dịch trong.



## TCVN 1-3:2017

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác khoảng 20 mg methylprednisolon acetat chuẩn vào một bình định mức 100 ml, thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội, thêm chloroform (TT) vừa đủ đến vạch.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh A (5 μm đến 10 μm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, thời gian lưu tương đối là khoảng 1,3 với prednison và 1,0 với methylprednisolon acetat. Độ phân giải giữa hai pic không nhỏ hơn 2,5 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic thu được giữa các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng methylprednisolon acetat,  $C_{24}H_{32}O_6$ , có trong chế phẩm dựa vào tỉ số giữa chiều cao (hoặc diện tích) pic methylprednisolon acetat so với chiều cao (hoặc diện tích) pic prednison thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{24}H_{32}O_6$  trong methylprednisolon acetat chuẩn.

**Bảo quản**

Tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30 °C. Không được để đông lạnh.

**Loại thuốc**

Corticosteroid.

**Hàm lượng thường dùng**

20 mg/ml, 40 mg/ml, 80 mg/ml.

**THUỐC TIÊM TRUYỀN METRONIDAZOL*****Infusio Metronidazol***

Là dung dịch vô khuẩn của metronidazol trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng metronidazol,  $C_6H_9N_3O_5$ , từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.**

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu đến màu vàng nhạt.

**Định tính**

Lắc một thể tích thuốc tiêm tương ứng 0,1 g metronidazol với 9 g *natri clorid* (TT) trong 5 min, rồi thêm 20 ml *aceton* (TT) và lắc 5 min. Để yên cho tách lớp, lấy lớp dưới đem cách thủy đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản phẩm phải phù hợp với phổ hồng ngoại của metronidazol chuẩn hoặc phổ hồng ngoại đối chiếu của metronidazol.

**pH**

4,5 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** *Methanol* - dung dịch kali dihydrophosphat 0,01 M (30 : 70).

**Dung dịch thử:** Lấy chính xác một lượng thể tích chế phẩm và pha loãng bằng pha động để được dung dịch có nồng độ metronidazol 0,1 %.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Dung dịch chứa 0,0005 % 2-methyl-5-nitroimidazol chuẩn trong pha động.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Chứa 0,00050 % 2-methyl-5-nitroimidazol chuẩn trong dung dịch thử.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm) (cột Spherisorb ODS là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 315 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký dung dịch thử trong khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic metronidazol.

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2), điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic 2-methyl-5-nitroimidazol bằng khoảng 50 % thang đo. Đo chiều cao (a) của pic 2-methyl-5-nitroimidazol và chiều cao (b) là phần thấp nhất của đường cong giữa pic 2-methyl-5-nitroimidazol và pic metronidazol. Phép thử chỉ có giá trị khi a lớn hơn 10b.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính không được lớn hơn diện tích của pic 2-methyl-5-nitroimidazol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

**Nitrit**

**Dung dịch thử:** Lấy một thể tích thuốc tiêm tương ứng với 2,5 mg metronidazol, thêm 40 ml nước, 2 ml dung dịch acid sulfanilic (TT), 2 ml dung dịch acid aminonaphthalensulfonic (TT) và thêm nước đến 50 ml. Để yên ở nhiệt độ phòng trong 1 h.

**Dung dịch đối chiếu:** Thay thể tích thuốc tiêm bằng 1 ml dung dịch nitrit chuẩn 20 phần triệu (TT) rồi tiến hành như phần dung dịch thử.

**Dung dịch mẫu trắng:** Thay thể tích thuốc tiêm bằng 1 ml nước và tiến hành như phần dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch đối chiếu và dung dịch thử ở bước sóng cực đại 524 nm. Độ hấp thụ của dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

**Nội độc tố vi khuẩn**

Pha loãng một thể tích chế phẩm (nếu cần) trong nước BET để thu được dung dịch có nồng độ 5 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ nội độc tố giới hạn của dung dịch A là 3,5 IU/ml. Tiến hành thử nghiệm sử dụng giá trị pha loãng cực đại của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat sử dụng trong thử nghiệm (Phụ lục 13.2).

**Định lượng**

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 50 mg metronidazol vào bình định mức 100 ml, pha loãng đến 100 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 250,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 277 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng metronidazol,  $C_6H_9N_3O_3$ , theo A (1 %, 1 cm), lấy 375 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 277 nm.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc kháng khuẩn, thuốc chống động vật nguyên sinh.

**Hàm lượng thường dùng**

500 mg/100 ml.

**VIÊN NÉN METRONIDAZOL VÀ NYSTATIN****Tabellae Metronidazoli et Nystatini**

Là viên nén đặt âm đạo chứa metronidazol và nystatin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc đặt" (Phụ lục 1.10) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng metronidazol,  $C_6H_9N_3O_3$ , từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng nystatin, từ 90,0 % đến 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<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - amoniac đậm đặc - nước (70 : 28 : 2 : 4).*

*Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 20 mg metronidazol với 10 ml ethanol (TT), lọc và sử dụng dịch lọc.*

*Dung dịch đối chiếu: Dung dịch của metronidazol chuẩn có nồng độ 2 mg/ml trong ethanol (TT).*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.*

*Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.*

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

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Methanol - toluen - acetone - amoniac đậm đặc (10 : 5 : 1 : 1).*

*Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 100 000 IU nystatin với 10 ml methanol (TT), lọc và sử dụng dịch lọc.*

*Dung dịch đối chiếu: Dung dịch nystatin chuẩn có nồng độ 10 000 IU/ml trong methanol (TT).*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.*

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

Dùng 100 mg bột thuốc, sấy trong chân không ở 60 °C trong 3 h.

**Định lượng****Định lượng metronidazol**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Methanol - nước (20 : 80). Có thể điều chỉnh tỉ lệ, nếu cần.*

*Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng metronidazol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,25 mg/ml.*

*Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 25 mg metronidazol vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động và lắc siêu âm để hòa tan. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.*

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm đến 10 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành:*

## TCVN I-3:2017

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic metronidazol không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic metronidazol trong các lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 % .

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

Tính hàm lượng metronidazol,  $C_6H_9N_3O_3$ , có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_6H_9N_3O_3$  của metronidazol chuẩn.

### **Định lượng nystatin**

Chú ý tránh ánh sáng trong quá trình định lượng.

**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 200 000 IU nystatin, thêm khoảng 30 ml *cloroform* (TT), iắc kỹ và lọc. Rửa cặn trên giấy lọc nhiều lần với khoảng 50 ml *cloroform* (TT) và để cặn khô ngoài không khí. Thêm chính xác vào cặn 50,0 ml *dimethylformamid* (TT) và lắc trong khoảng 1 h. Lọc qua giấy lọc và bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc bằng dung dịch đệm số 4 vừa đủ 200,0 ml.

Tiến hành xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật (Phụ lục 13.9).

### **Bảo quản**

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

### **Loại thuốc**

Chống nấm.

**VIÊN NÉN METRONIDAZOL****Tabellae Metronidazoli**

Là viên nén chứa metronidazol.

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

Hàm lượng metronidazol,  $C_6H_9N_3O_3$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Cân một lượng bột chế phẩm tương ứng với khoảng 0,3 g metronidazol cho vào một bình nón, thêm 20 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), lắc vài phút, lọc. Tiến hành pha loãng dịch lọc trong dung dịch acid sulfuric 0,5 % trong methanol (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 20  $\mu\text{g/ml}$ . Đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 200 đến 400 nm. So sánh với dung dịch chuẩn có nồng độ tương đương, được chuẩn bị trong cùng điều kiện. Phổ hấp thụ của dung dịch chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ của dung dịch metronidazol chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic metronidazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng bằng dung dịch acid hydrochloric 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 hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch metronidazol chuẩn có nồng độ tương đương, pha trong cùng dung môi.

Yêu cầu: Không được ít hơn 85 % (Q) lượng metronidazol,  $C_6H_9N_3O_3$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - methanol (80 : 20). Có thể điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng metronidazol chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,5  $\text{mg/ml}$ .

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  $\text{mg/ml}$ . Để yên dung dịch cho tá được 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  $\times$  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  $\mu\text{l}$ .

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Hệ số đối xứng thu được từ pic chính metronidazol không được lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trong 6 lần tiêm nhắc lại không được quá 2,0 %.

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

**TCVN I-3:2017**

Tính hàm lượng,  $C_6H_9N_3O_3$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của metronidazol trong dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_6H_9N_3O_3$  trong metronidazol chuẩn.

**Bảo quản**

Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc kháng khuẩn.

**Hàm lượng thường dùng**

200 mg, 400 mg.

**THUỐC TIÊM MORPHIN HYDROCLORID*****Injectio Morphini hydrochloridi***

Là dung dịch vô khuẩn của morphin hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng morphin hydroclorid,  $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$  từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic morphin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Bay hơi đến khô một thể tích chế phẩm tương đương với 5 mg morphin hydroclorid trên cách thủy. Hòa tan cân bằng 5 ml nước, thêm một giọt dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT), phải xuất hiện ngay màu chàm.

C. Dung dịch chế phẩm phải cho các phản ứng của ion clorid (Phụ lục 8.1).

**pH**

2,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Dung dịch *diocetyl natri sulfosuccinat* 0,22 % và *natri acetat* 0,14 % trong *methanol* 60 % (TT), điều chỉnh đến pH 5,5 bằng *acid acetic* bằng (TT).

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 30 mg morphin hydroclorid chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *dung dịch dikali hydrophosphat* 0,3 M (TT) pha loãng với nước vừa đủ tới vạch. Lắc kỹ để hòa tan, lọc.

*Dung dịch thử:* Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương với 30 mg morphin hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *dung dịch dikali hydrophosphat* 0,3 M (TT) pha loãng với nước vừa đủ tới vạch. Lắc kỹ để hòa tan.

*Dung dịch phân giải:* Dung dịch có chứa morphin hydroclorid chuẩn 0,03 % và codein phosphat chuẩn 0,04 % trong pha động.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm) (cột Nucleosil C18 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 285 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa hai pic morphin và codein trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải không nhỏ hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử, tính hàm lượng của morphin hydroclorid,  $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$  trong morphin hydroclorid chuẩn.

**Bảo quản**

Thuốc gây nghiện. Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Giảm đau do ung thư, phẫu thuật, chấn thương.

**Hàm lượng thường dùng**

2 mg/ml, 4 mg/ml, 10 mg/ml.





**THUỐC NHỎ MẮT NATRI CLORID 0,9 %***Collyrium Natrii chloridi*

Thuốc nhỏ mắt natri clorid là dung dịch vô khuẩn của natri clorid trong nước. Chế phẩm phải đạt các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ mắt" (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng natri clorid, NaCl, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong suốt, không màu.

**Định tính**

Dung dịch chế phẩm cho các phản ứng của ion clorid và ion natri (Phụ lục 8.1).

**pH**

Từ 6,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

**Định lượng**

Lấy chính xác 10 ml chế phẩm, cho vào bình nón 100 ml, thêm 3 giọt *dung dịch kali cromat (TT)* làm chỉ thị. Định lượng bằng *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* đến khi có tủa hồng.

1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 5,844 mg NaCl.

**Bảo quản**

Ở nhiệt độ không quá 25 °C.

**Loại thuốc**

Rửa mắt.

Hàm lượng thường dùng

0,9 %.



**THUỐC TIÊM NATRI CLORID*****Injectio Natrii chloridi***

Là dung dịch vô khuẩn của natri clorid trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng natri clorid, NaCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.**

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

Chế phẩm phải có phản ứng của ion natri và ion clorid (Phụ lục 8.1).

**pH**

Từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

**Định lượng**

Lấy chính xác 10,0 ml chế phẩm, cho vào một bình nón có dung tích 100 ml, thêm 3 giọt *dung dịch kali cromat (TT)* làm chỉ thị. Chuẩn độ bằng *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CE)* đến khi có tủa hồng. 1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CE)* tương đương với 5,844 mg NaCl.

**Bảo quản**

Chế phẩm được đóng trong ống thủy tinh 5 ml hàn kín. Để ở nơi nhiệt độ không quá 25 °C.

**Loại thuốc**

Cung cấp chất điện giải.

**Hàm lượng thường dùng**

0,9 %.



**THUỐC TIÊM TRUYỀN NATRI CLORID ĐẰNG TRƯỞNG*****Infusio Natrii chloridī isotonica***

Là dung dịch vô khuẩn của natri clorid trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm không được có các chất bảo quản.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" mục "Thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng natri clorid, NaCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

Chế phẩm phải có phản ứng của ion natri và ion clorid (Phụ lục 8.1).

**pH**

Từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

**Giới hạn tiểu phần**

Khi chế phẩm được đóng ở thể tích 100 ml trở lên, tiến hành xác định giới hạn tiểu phần (Phụ lục 11.8). Chế phẩm phải đạt yêu cầu của phép thử A. Xác định giới hạn tiểu phần không nhìn thấy bằng mắt thường.

**Nội độc tố vi khuẩn**

Không được quá 0,5 EU/ml.

Tiến hành thử theo chuyên luận " Phép thử nội độc tố vi khuẩn" (Phụ lục 13.2).

**Định lượng**

Lấy chính xác 10,0 ml chế phẩm, cho vào một bình nón có dung tích 100 ml, thêm 3 giọt *dung dịch kali cromat (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CE)* đến khi có tủa hồng.

1 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CE)* tương đương với 5,844 mg NaCl.

**Bảo quản**

Chế phẩm được đóng trong chai thủy tinh trung tính hoặc chai lọ bằng chất dẻo 300 ml, 500 ml, nút kín. Để ở nơi không quá 25 °C.

**Loại thuốc**

Cung cấp chất điện giải.

**Nồng độ thường dùng**

0,9 %.



**THUỐC BỘT NATRI HYDROCARBONAT*****Pulveres Natri hydrocarbonas***

Chế phẩm là thuốc bột uống có chứa natri hydrocarbonat.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng natri hydrocarbonat,  $\text{NaHCO}_3$ , không ít hơn 0,985 g trong 1 g chế phẩm.

**Tính chất**

Bột trắng, khô rời không vón cục, vị mặn.

**Định tính**

*Dung dịch S*: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 90 ml nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 100 ml bằng cùng dung môi.

A. Lấy 5 ml dung dịch S, thêm vào 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT), màu hồng nhạt xuất hiện. Đun nóng, khí bay lên và dung dịch có màu đỏ.

B. Chế phẩm cho phản ứng của carbonat và hydrocarbonat (Phụ lục 8.1).

C. Dung dịch S cho phản ứng của natri (Phụ lục 8.1).

**Carbonat**

pH của dung dịch S vừa mới pha không được lớn hơn 8,6 (Phụ lục 6.2).

**Định lượng**

Hòa tan 1,500 g chế phẩm trong 50 ml nước không có carbon dioxyd (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid hydrochloric 1 N (CE), dùng 0,2 ml dung dịch da cam methyl (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch acid hydrochloric 1 N (CE) tương đương với 84,0 mg  $\text{NaHCO}_3$ .

**Bảo quản**

Chế phẩm đóng gói trong bao kín, bảo quản ở nhiệt độ không quá 30 °C.

**Loại thuốc**

Dung dịch làm kiểm hóa, điều hòa cân bằng acid - kiềm.

**Hàm lượng thường dùng**

5 g, 10 g, 20 g, 50 g, 100 g.





**THUỐC TIÊM NATRI BICARBONAT*****Injectio Natrii bicarbonas***

Là dung dịch vô khuẩn của natri hydrocarbonat trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm có thể chứa chất ổn định thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng natri hydrocarbonat,  $\text{NaHCO}_3$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.**

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

Chế phẩm phải cho phản ứng đặc trưng của ion natri và ion hydrocarbonat (Phụ lục 8.1).

**pH**

Từ 7,5 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

**Chất gây sốt**

Theo phương pháp Thử chất gây sốt (Phụ lục 13.4). Dùng 10 ml chế phẩm đối với thuốc tiêm natri bicarbonat có nồng độ 2,5 % hay ít hơn cho 1 kg trọng lượng thử. Đối với chế phẩm có nồng độ natri hydrocarbonat lớn hơn 2,5 % thì pha loãng chế phẩm bằng nước để pha thuốc tiêm không có chất gây sốt để được dung dịch có nồng độ natri hydrocarbonat 2,5 % và dùng 10 ml dung dịch này cho 1 kg trọng lượng thử.

**Định lượng**

Lấy một thể tích chế phẩm tương ứng với 1 g natri hydrocarbonat. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,5 N (CĐ)*, dùng *dung dịch da cam methyl (TT)* làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,5 N (CĐ)* tương đương với 42,0 mg  $\text{NaHCO}_3$ .

**Bảo quản**

Thuốc thường đóng ống thủy tinh trung tính kín. Để nơi mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc chống acid và thuốc kiềm hóa.

**Hàm lượng thường dùng**

1,4 %, 4,2 %, 7,5 %, 8,4 %.



**VIÊN NÉN NÁTRI THIOSULFAT*****Tabellae Natri thiosulfas***

Là viên nén bao tan trong ruột chứa natri thiosulfat.

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

Hàm lượng natri thiosulfat,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Độ rã**

Viên phải đáp ứng yêu cầu trong mục "Phép thử độ rã của viên bao tan trong ruột" (Phụ lục 11.7).

**Định tính**

*Dung dịch S:* Loại bỏ lớp bao của viên, nghiền thành bột mịn. Lấy lượng bột chế phẩm tương ứng với khoảng 1,0 g natri thiosulfat hòa tan trong 10 ml nước không có carbon dioxyl (TT), lọc.

A. Dung dịch S cho phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).

B. Lấy 1 ml dung dịch S, thêm vài giọt dung dịch iot 0,1 N (TT), màu biến mất.

C. Lấy 1 ml dung dịch S, thêm 1 ml acid hydrochloric (TT), sẽ xuất hiện tủa lưu huỳnh và có mùi của lưu huỳnh dioxyl.

D. Lấy 1 ml dung dịch S, thêm 2 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (TT), sẽ xuất hiện tủa trắng chuyển nhanh sang vàng rồi dần dần sang đen.

**Định lượng**

Cân 20 viên đã loại bỏ lớp bao, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác lượng bột viên nghiền mịn tương ứng khoảng 0,5 g natri thiosulfat, hòa tan trong 20 ml nước và chuẩn độ bằng dung dịch iot 0,1 N (CE). Vào lúc cuối chuẩn độ, thêm 1 ml dung dịch hồ tinh bột (TT).

1 ml dung dịch iot 0,1 N (CE) tương đương với 24,82 mg  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc giải độc. Chống nấm.

**Hàm lượng thường dùng**

0,33 g.



## THUỐC NHỎ MẮT NEOMYCIN

### *Collyrium Neomycini*

Thuốc nhỏ mắt neomycin là dung dịch vô khuẩn của neomycin sulfat trong nước. Có thể có thêm tá dược thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ mắt" (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng neomycin từ 90,0 % đến 130,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Tính chất

Dung dịch trong suốt, không màu đến vàng nhạt.

#### Định tính

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Methanol - amoniac 13,5 M - cloroform (60 : 40 : 20)*

*Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm.*

*Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch neomycin sulfat chuẩn 0,5 % .*

*Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa đồng lượng thể tích của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng một lượng thể tích dung dịch chế phẩm tương đương với 3,5 IU neomycin, 1 µl dung dịch đối chiếu (1), 1 µl dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí, phun dung dịch ninhydrin 1 % trong butanol và sấy ở 105 °C trong 2 min.*

Vết chính màu đỏ trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, hình dạng, màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) chỉ cho 1 vết chính màu đỏ duy nhất.

B. Dung dịch chế phẩm phải cho phản ứng đặc trưng của ion sulfat (Phụ lục 8.1).

#### pH

Từ 6,0 đến 7,0 ( Phụ lục 6.2).

#### Định lượng

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm có chứa 17 500 IU neomycin vào bình định mức 50 ml, thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều. Tiến hành định lượng theo Phụ lục 13.9 Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật.

#### Bảo quản

Tránh ánh sáng.

#### Loại thuốc

Kháng sinh aminoglycosid.

#### Hàm lượng thường dùng

17 000 IU/10 ml, 34 000 IU/10ml.



**VIÊN NÉN NICLOSAMID****Tabellae Niclosamid**

Là viên nén chứa niclosamid khan hoặc niclosamid monohydrat.

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

Hàm lượng niclosamid,  $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Đun nóng một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,5 g niclosamid khan với 25 ml ethanol 96 % (TT) nóng, lọc nóng và bay hơi dịch lọc cho tới khô trên cách thủy. Cẩn thu được để làm các phản ứng sau:

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cẩn phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của niclosamid chuẩn. Nếu phở thu được không phù hợp với phở chuẩn thì sấy cẩn ở 120 °C trong 1 h và ghi phở mới.

B. Phở hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch cẩn 0,001 % trong ethanol 96 % (TT) ở bước sóng từ 230 nm đến 360 nm có cực đại hấp thụ ở khoảng 335 nm.

C. Đun nóng 50 mg cẩn với 5 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) và 0,1 g kẽm bột (TT) trong cách thủy 10 min, làm nguội và lọc. Thêm vào dịch lọc 0,5 ml dung dịch natri nitrit 1 % (TT) và để yên 10 min. Thêm tiếp vào đó 2 ml dung dịch amoni sulphamat 2 %, lắc, để yên 10 min và thêm vào 2 ml dung dịch N-(1-naphthyl) ethylendiamin dihydrochlorid 0,5 % (TT), dung dịch chuyển thành màu tím.

**2-Cloro-4-nitroanilin**

Đun sôi một lượng bột viên tương ứng 0,10 g niclosamid khan với 20 ml methanol (TT) trong 2 min, làm nguội, thêm dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) vừa đủ 50 ml và lọc. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,5 ml dung dịch natri nitrit 0,5 % (TT) và để yên 10 min. Thêm 1 ml dung dịch amoni sulphamat 2 %, lắc, để yên 10 min và thêm tiếp 1 ml dung dịch N-(1-naphthyl) ethylendiamin dihydrochlorid 0,5 % (TT). Màu tạo thành không được đậm hơn màu của dung dịch gồm 20 ml methanol (TT) chứa 10 µg 2-cloro-4-nitroanilin (TT) được tiến hành đồng thời trong cùng điều kiện, bắt đầu từ "thêm dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT)...".

**5- Acid clorosalicilic**

Đun sôi một lượng bột viên tương ứng 0,50 g niclosamid khan với 10 ml nước trong 2 min, làm nguội, lọc và thêm vào dịch lọc 0,2 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT); không có màu đỏ hoặc màu tím tạo thành.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp gồm 50 thể tích acetonitril (TT) và 50 thể tích của dung dịch chứa 0,2 % kali dihydrophosphat, 0,2 % tetrabutylamoni hydrosulfat và 0,1 % dinatri hydrophosphat.

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng 0,1 g niclosamid khan với 80 ml methanol (TT) trong 15 min, thêm methanol (TT) vừa đủ 100,0 ml và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 100 thể tích bằng acetonitril (TT) và pha loãng 1 thể tích dung dịch này thành 20 thể tích bằng acetonitril (TT).

Điều kiện sắc ký:

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

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

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của pic tương ứng với niclosamid không được thấp hơn 20 % chiều cao của thang đo.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử trong khoảng thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic niclosamid.



## TCVN I-3:2017

Trên sắc ký đồ thu được dung dịch thử: Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Bỏ qua bất cứ pic nào do dung môi và các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 10 % so với diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

### Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,3 g niclosamid khan, hòa tan trong 60 ml *dimethylformamid* (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch *tetrabutyl amoni hydroxyd* 0,1 M (CE). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch *tetrabutyl amoni hydroxyd* 0,1 M (CE) tương ứng với 32,71 mg  $C_{13}H_9Cl_2N_2O_4$ .

### Bảo quản

Tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Thuốc chống giun sán.

### Hàm lượng thường dùng

500 mg (tính theo niclosamid khan).

### Nhãn

Nhãn phải được ghi rõ thuốc nên nhai trước khi nuốt.

**VIÊN NÉN NICOTINAMID*****Tabellae Nicotinamidī***

Là viên nén chứa nicotinamid.

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

Hàm lượng nicotinamid,  $C_6H_6N_2O$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Chiết một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g nicotinamid bằng cách lắc với 25 ml *ethanol* (TT) trong 15 min, lọc và bốc hơi dịch lọc đến khô trên cách thủy. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại của nicotinamid chuẩn.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở phần Định lượng trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm phải có một cực đại hấp thụ ở 262 nm và hai vai ở 258 nm và 269 nm.

C. Chiết một lượng bột viên tương ứng với 50 mg nicotinamid bằng 50 ml *nước* và lọc. Thêm vào 2 ml dịch lọc 2 ml *dung dịch cyanogen bromid* (TT) và 3 ml *dung dịch anilin 2,5 %* (TT), lắc đều, xuất hiện màu vàng.

**Tạp chất liên quan**

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

*Bản mỏng: Silica gel F<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Cloroform - ethanol 96 % - nước (48 : 45 : 10).*

*Dung dịch thử:* Lắc một lượng bột viên có chứa 0,1 g nicotinamid với 15 ml *ethanol* (TT) trong 15 min, lọc, làm bốc hơi trên cách thủy tới khô và hòa tan cặn trong 1 ml *ethanol* (TT).

*Dung dịch đối chiếu:* Pha loãng 400 lần một thể tích dung dịch (1) với *ethanol* (TT).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai bản mỏng đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử cũng không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (0,25 %).

**Định lượng**

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng với 50 mg nicotinamid, chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml *ethanol 96 %* (TT), lắc trong 15 min và thêm *ethanol 96 %* (TT) tới định mức, trộn đều, lọc, bỏ 15 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *ethanol 96 %* (TT) và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 262 nm. Dùng *ethanol 96 %* (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng nicotinamid,  $C_6H_6N_2O$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 241 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 262 nm.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Vitamin.

**Hàm lượng thường dùng**

25 mg, 50 mg.



**VIÊN NÉN NIFEDIPIN**  
**Tabellae Nifedipini**

Là viên nén bao phim chứa nifedipin.

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

Hàm lượng nifedipin,  $C_{17}H_{18}N_2O_6$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tiến hành các phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng hay dưới ánh sáng có bước sóng dài (lớn hơn 420 nm). Pha các dung dịch ngay trước khi sử dụng và để tránh ánh sáng. Dùng dụng cụ thủy tinh màu nâu.

**Định tính**

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

Bản mỏng: Silica gel F<sub>254</sub> (Bản mỏng Merck silica gel 60 F<sub>254</sub> là phù hợp).

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - cyclohexan (40 : 60).

Dung môi pha mẫu: Dichloromethan - methanol (50 : 50).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn (bỏ lớp vỏ bao nếu cần) tương ứng với khoảng 20 mg nifedipin trong 100 ml dung môi pha mẫu, lọc.

Dung dịch đối chiếu(1): Dung dịch nifedipin 0,02 % trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Trộn đều 1 thể tích dung dịch thử và 1 thể tích dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký trong bình không bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Dung dịch thử phải cho vết chính có cùng vị trí và kích thước so với vết chính thu được từ dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho một vết chính duy nhất.

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

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - methanol - nước(9 : 36 : 55).

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 50 mg nifedipin vào bình định mức dung tích 25 ml, thêm 15 ml methanol (TT), lắc kỹ, thêm methanol (TT) vừa đủ đến vạch, lọc. Trộn đều 1 thể tích dịch lọc với 1 thể tích pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Tiếp tục pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng pha động

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch tạp chất A chuẩn của nifedipin trong pha động có nồng độ 0,0005 %.

Dung dịch đối chiếu(3): Dung dịch tạp chất B chuẩn của nifedipin trong pha động có nồng độ 0,0005 %.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Trộn đều 1 thể tích dung dịch thu được với 1 thể tích dung dịch đối chiếu (2) và 1 thể tích dung dịch đối chiếu (3).

Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 235 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm lần lượt các dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4), hệ số phân giải giữa pic tạp chất A và tạp chất B không nhỏ hơn 1,5; hệ số phân giải giữa pic tạp chất B và pic nifedipin không nhỏ hơn 1,5.

Yêu cầu: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

## TCVN I-3:2017

Diện tích của pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng thu được từ dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Diện tích của bất cứ pic tạp nào khác không lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

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

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

*Ghi chú:*

Tạp chất A: Dimethyl-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat.

Tạp chất B: Dimethyl-2,6-dimethyl-4-(2-nitrosophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml acid hydrochloric 0,1 M (TT).

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:*

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

*Dung dịch chuẩn:* Pha loãng dung dịch nifedipin chuẩn 0,025 % trong *methanol* (TT) với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tương tự như dung dịch thử.

Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng với *pha động* và *điều kiện sắc ký* như mô tả trong mục Tạp chất liên quan. Tính lượng nifedipin,  $C_{17}H_{19}N_2O_6$ , hòa tan trong mỗi viên.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 70 % lượng nifedipin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

### **Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với *pha động* và *điều kiện sắc ký* như ở mục Tạp chất liên quan.

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 20 mg nifedipin chuẩn, hòa tan trong một lượng tối thiểu *methanol* (TT) và thêm *pha động* vừa đủ 100,0 ml.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, loại bỏ lớp bao phim (nếu cần) tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg nifedipin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml *methanol* (TT) và lắc siêu âm để hòa tan, thêm *methanol* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng *pha động*.

*Dung dịch phân giải:* Dung dịch có chứa 0,0003 % nifedipin, 0,0002 % tạp chất A và 0,0002 % tạp chất B trong *pha động*.

*Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch thử độ phân giải. Trên sắc ký đồ thu được, độ phân giải giữa pic tạp chất A và tạp chất B không nhỏ hơn 1,5, độ phân giải giữa pic tạp chất B và nifedipin không nhỏ hơn 1,5.

Tiêm dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic nifedipin trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng  $C_{17}H_{19}N_2O_6$ , có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{17}H_{19}N_2O_6$  của nifedipin chuẩn.

### **Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Điều trị đau thắt ngực và tăng huyết áp.

### **Hàm lượng thường dùng**

10 mg.

**THUỐC GIỌT NIKETHAMID*****Solutio Nikethamidi***

Là dung dịch thuốc chứa nikethamid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Dung dịch thuốc" (Phụ lục 1.3) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng nikethamid,  $C_{10}H_{14}N_2O$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu hoặc hơi vàng.

**Định tính**

A. Lấy 1 ml chế phẩm, kiểm hóa bằng dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT), chiết với 5 ml dicloromethan (TT). Dịch chiết được bốc hơi dung môi đến gần khô trên cách thủy dưới luồng khí nitơ. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại của nikethamid chuẩn.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm, trong cốc đo dày 1 cm của dung dịch thu được ở phần định lượng, chỉ có một cực đại hấp thụ ở 263 nm.

**Định lượng**

Pha loãng 5,0 ml chế phẩm thành 500,0 ml với nước. Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch này, thêm 5 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) và pha loãng với nước cất thành 500,0 ml, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 263 nm, dùng cốc dày 1 cm. Mẫu trắng là dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).

Tính hàm lượng nikethamid,  $C_{10}H_{14}N_2O$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 282 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 263 nm.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Kích thích cơ tim và trung khu hô hấp.

**Hàm lượng thường dùng**

Dung dịch 25 %.



**VIÊN NÉN NORFLOXACIN****Tabellae Norfloxacini**

Là viên nén bao phim chứa norfloxacin.

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

Hàm lượng norfloxacin,  $C_{15}H_{18}FN_3O_3$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Tránh ánh sáng trong quá trình thử.

*Bản mỏng:* Silica gel GF<sub>254</sub> đã được triển khai trước với methanol (TT) và để khô ngoài không khí.

*Dung môi khai triển:* Nước - diethylamin - toluen - cloroform - methanol (8 : 14 : 20 : 40 : 40).

*Dung môi hòa tan:* Hỗn hợp có chứa 50 thể tích dicloromethan (TT) và 50 thể tích một dung dịch được pha bằng cách thêm 9 ml acid hydrochloric (TT) vào 1000 ml methanol (TT).

*Dung dịch thử:* Cân một lượng bột viên tương ứng với 0,4 g norfloxacin, thêm 2 ml nước và phân tán bằng lắc siêu âm. Thêm 100 ml dung môi hòa tan, trộn đều. Lắc siêu âm đến khi hình thành hỗn dịch đồng nhất, pha loãng thành 200 ml bằng cùng dung môi. Ly tâm 25 ml dung dịch thu được để có dung dịch thử.

*Dung dịch đối chiếu:* Hòa tan bằng cách lắc siêu âm 50 mg norfloxacin chuẩn trong 15 ml dung môi hòa tan và pha loãng thành 25 ml bằng cùng dung môi.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 50 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm và 365 nm. Ở cả hai cách phát hiện vết, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic norfloxacin trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 750 ml dung dịch đệm acetat.

*Đệm acetat:* Thêm 14,3 ml acid acetic băng (TT) vào 4 500 ml nước, trộn đều, khuấy và thêm từ từ 2,5 ml dung dịch natri hydroxyd 50 %, sau đó thêm nước vừa đủ 5 000 ml. Nếu cần, điều chỉnh tới pH 4 bằng acid acetic băng (TT) hoặc bằng dung dịch natri hydroxyd 50 %.

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Cách tiến hành:* Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ norfloxacin khoảng 0,0016 %. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 313 nm, cốc đo dày 1 cm. Dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch norfloxacin chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan.

Tính lượng norfloxacin,  $C_{15}H_{18}FN_3O_3$ , được hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{15}H_{18}FN_3O_3$  trong norfloxacin chuẩn.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 80 % (Q) norfloxacin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tránh ánh sáng trong quá trình thử.

*Pha động:* Acetonitril - dung dịch acid phosphoric 0,1 % (tt/tt) (150 : 850).

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên đã loại bỏ lớp bao, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,1 g norfloxacin vào bình định mức 200 ml, thêm 80 ml



## TCVN I-3:2017

pha động, trộn đều và siêu âm ít nhất 5 min, thêm pha động đến định mức, lắc đều, lọc. Hút chính xác 10 ml dịch lọc thu được vào bình định mức 25 ml, pha loãng bằng pha động đến định mức.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng norfloxacin chuẩn với pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,02 %.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) chứa pha tĩnh C (10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

**Cách tiến hành:**

Cân bằng cột với dung dịch natri dihydrophosphat 0,01 M (TT) đã chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric (TT) với tốc độ 0,5 ml/min trong 8 h. Tiếp tục cân bằng cột với pha động khoảng 30 min trước khi tiến hành sắc ký.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, thời gian lưu của pic norfloxacin khoảng 5 min. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic norfloxacin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn nhỏ hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic norfloxacin trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng norfloxacin,  $C_{18}H_{18}FN_3O_3$ , có trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{18}H_{18}FN_3O_3$  trong norfloxacin chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm quinolon.

**Hàm lượng thường dùng**

200 mg, 400 mg.

**NƯỚC CÁT**

***Aqua destillata***

Nước cất là nước được điều chế từ nước uống được hoặc nước tinh khiết bằng phương pháp cất. Nước cất phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Nước tinh khiết".



**NƯỚC OXY GIÀ ĐẬM ĐẶC*****Solutio Hydrogenii peroxydi concentrata***

Nước oxy già đậm đặc chứa từ 29,0 % đến 31,0 % (k/k)  $H_2O_2$ . Một thể tích dung dịch tương ứng với khoảng 110 thể tích khí oxy. Chế phẩm có thể chứa chất bảo quản.

**Tính chất**

Chất lỏng trong suốt, không màu, ăn da, mùi hơi đặc biệt, có phản ứng acid nhẹ.

Chế phẩm bị phân hủy dưới tác dụng của không khí, ánh sáng và nhiệt độ.

**Định tính**

A. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm 0,2 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT) và 0,25 ml dung dịch kali permanganat 0,1 N. Dung dịch mất màu và có khí bay ra.

B. Lắc 0,05 ml chế phẩm với 2 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT), 2 ml ether (TT) và 0,05 ml dung dịch kali cromat 5 % (TT). Lớp ether có màu xanh lam.

C. Chế phẩm phải đạt yêu cầu về hàm lượng  $H_2O_2$ .

**Giới hạn acid**

Pha loãng 10 ml chế phẩm với 100 ml nước đun sôi để nguội, thêm 0,25 ml dung dịch đỏ methyl (TT). Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CE) thêm vào để làm chuyển màu dung dịch không được ít hơn 0,05 ml và không nhiều hơn 0,5 ml.

**Chất bảo quản**

Lắc 20 ml chế phẩm với 10 ml cloroform (TT) và sau đó lắc tiếp 2 lần, mỗi lần 5 ml cloroform (TT). Gộp dịch chiết cloroform, để bay hơi dung môi ở nhiệt độ phòng. Làm khô cặn thu được trong bình hút ẩm có silica gel, cân. Lượng cặn thu được không quá 10 mg (500 phần triệu).

**Cặn không bay hơi**

Lấy 10 ml chế phẩm vào một chén bạch kim đã cân bì, để yên đến khi hết sủi. Để nguội nếu cần. Bóc hơi trên nồi cách thủy và sấy cặn đến khô ở 100 °C đến 105 °C. Cặn thu được không được quá 20 mg (0,2 %).

**Định lượng**

Cân chính xác khoảng 1 g chế phẩm, pha loãng với nước vừa đủ 100,0 ml. Lấy 10,0 ml dung dịch thu được, thêm 20 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT), chuẩn độ bằng dung dịch kali permanganat 0,1 N (CE) đến màu hồng.

1 ml dung dịch kali permanganat 0,1 N (CE) tương đương với 1,701 mg  $H_2O_2$ .

**Bảo quản**

Đựng trong bình đầy bằng nút thủy tinh có khóa mở hoặc nút bằng chất dẻo có lỗ để khí oxy có thể thoát ra được. Để ở chỗ mát, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm không chứa chất bảo quản thì để ở nhiệt độ không quá 15 °C.



**NƯỚC OXY GIÀ LOÃNG 10 %**  
***Solutio Hydrogenii peroxydi diluta 10 %***

Nước oxy già loãng chứa từ 9,0 g đến 11,5 g  $H_2O_2$  trong 100 ml. Một thể tích dung dịch tương ứng với khoảng 33 thể tích khí oxy. Chế phẩm có thể chứa chất bảo quản thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu sau đây:

**Tính chất**

Chất lỏng trong, không màu.

Chế phẩm bị phân hủy nhanh dưới tác dụng của các chất oxy hóa hoặc chất khử.

**Định tính**

A. Lắc 2 ml chế phẩm với 0,2 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và 0,25 ml *dung dịch kali permanganat 0,1 N*. Sau vài giây dung dịch mất màu hoặc có màu hồng rất nhạt và khí bay ra.

B. Lắc 0,5 ml chế phẩm với 2 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)*, 2 ml *ether (TT)* và 0,05 ml *dung dịch kali cromat 5 % (TT)*. Lớp ether có màu xanh lam.

C. Chế phẩm phải đạt yêu cầu về hàm lượng  $H_2O_2$ .

**Giới hạn acid**

Lấy 6 ml chế phẩm pha loãng với nước vừa đủ 20 ml. Pha loãng 10 ml dung dịch này với 20 ml nước mới đun sôi để nguội, thêm 0,25 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)*. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* thêm vào để làm chuyển màu dung dịch không được ít hơn 0,05 ml và không nhiều hơn 1,0 ml.

**Chất bảo quản**

Lấy 20 ml chế phẩm, chiết bằng hỗn hợp *cloroform - ether (3 : 2)* ba lần với 25 ml, 20 ml và 10 ml. Bay hơi dung môi ở nhiệt độ phòng trong một cốc thủy tinh đã cân bì. Làm khô cặn trong bình hút ẩm có silica gel trong 2 h. Lượng cặn không được quá 10 mg.

**Cẩn không bay hơi**

Không được quá 0,2 %.

Làm bay hơi 10 ml chế phẩm trong một chén bạch kim (đã cân bì) trên cách thủy và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h.

**Định lượng**

Lấy 5,0 ml chế phẩm pha loãng với nước vừa đủ 20 ml. Lấy 2,0 ml dung dịch này cho vào bình nón đã chứa sẵn 20 ml nước, thêm 20 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và chuẩn độ bằng *dung dịch kali permanganat 0,1 N (CĐ)*.

1 ml *dung dịch kali permanganat 0,1 N (CĐ)* tương đương với 1,701 mg  $H_2O_2$ .

**Bảo quản**

Đựng trong chai, lọ nút kín, để ở chỗ mát, tránh ánh sáng.

Nếu chế phẩm không chứa chất bảo quản thì để ở nhiệt độ không quá 15 °C.



**NƯỚC OXY GIÀ LOÃNG 3 %*****Solutio Hydrogenii peroxydi diluta 3 %***

Nước oxy già loãng chứa từ 2,5 g đến 3,5 g  $H_2O_2$  trong 100 ml. Một thể tích dung dịch tương ứng với khoảng 10 thể tích khí oxy. Chế phẩm có thể chứa chất bảo quản thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu sau đây:

**Tính chất**

Chất lỏng trong, không màu.

Chế phẩm bị phân hủy nhanh dưới tác dụng của các chất oxy hóa hoặc chất khử.

**Định tính**

A. Lắc 2 ml chế phẩm với 0,2 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT) và 0,25 ml dung dịch kali permanganat 0,1 N. Sau vài giây dung dịch mất màu hoặc có màu hồng rất nhạt và khí bay ra.

B. Lắc 0,5 ml chế phẩm với 2 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT), 2 ml ether (TT) và 0,5 ml dung dịch kali cromat 5 % (TT). Lớp ether có màu xanh đậm.

C. Chế phẩm phải đạt yêu cầu về hàm lượng  $H_2O_2$ .

**Giới hạn acid**

Pha loãng 10 ml chế phẩm với 20 ml nước mới đun sôi để nguội, thêm 0,25 ml dung dịch đỏ methyl (TT). Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) thêm vào để làm chuyển màu dung dịch không được ít hơn 0,05 ml và không nhiều hơn 1,0 ml.

**Chất bảo quản**

Lấy 50 ml chế phẩm, chiết bằng hỗn hợp cloroform - ether (3 : 2) ba lần với 25 ml, 10 ml và 10 ml. Bay hơi dung môi ở nhiệt độ phòng trong một cốc thủy tinh đã cân bì. Làm khô cặn trong bình hút ẩm có silica gel trong 2 h. Lượng cặn không được quá 25 mg.

**Cẩn không bay hơi**

Không được quá 0,2 %.

Làm bay hơi 10 ml chế phẩm trong một chén bạch kim (đã cân bì) trên cách thủy và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h.

**Định lượng**

Lấy 2,0 ml chế phẩm cho vào bình nón đã chứa sẵn 20 ml nước, thêm 20 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch kali permanganat 0,1 N (CĐ).

1 ml dung dịch kali permanganat 0,1 N (CĐ) tương đương với 1,701 mg  $H_2O_2$ .

**Bảo quản**

Trong chai, lọ nút kín, để ở chỗ mát, tránh ánh sáng.

Nếu chế phẩm không chứa chất bảo quản thì để ở nhiệt độ không quá 15 °C.





**VIÊN ĐẶT NYSTATIN**  
***Suppositoria Nystatini***

Là viên nén đặt âm đạo chứa nystatin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc đặt" (Phụ lục 1.10) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng nystatin,  $C_{47}H_{79}NO_{17}$ , từ 95,0 % đến 125,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Lấy một lượng bột chế phẩm tương ứng với 300 000 IU, thêm hỗn hợp gồm 5 ml *acid acetic băng (TT)* và 50 ml *methanol (TT)*, lắc, thêm *methanol (TT)* vừa đủ 100 ml, lọc. Pha loãng 1 ml dịch lọc thành 100 ml với *methanol (TT)*. Đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 350 nm. Mẫu trắng là dung dịch được tiến hành trong cùng điều kiện nhưng không có chế phẩm. Phổ hấp thụ thu được phải có 3 cực đại ở các bước sóng 291 nm, 305 nm và 319 nm. Tỷ lệ độ hấp thụ ở các bước sóng cực đại 291 nm và 319 nm so với độ hấp thụ ở bước sóng cực đại 305 nm lần lượt phải nằm trong khoảng từ 0,61 đến 0,73 và từ 0,83 đến 0,96.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

**Định lượng**

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn.

Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 200 000 IU nystatin vào bình định mức 50 ml. Thêm 40 ml *dimethylformamid (TT)* và lắc mạnh trong 1 h. Thêm *dimethylformamid (TT)* đến định mức, lắc đều. Ly tâm lấy dịch trong. Pha loãng dung dịch thu được bằng dung dịch đệm số 19 để thu được các dung dịch thử. Tiến hành phép định lượng theo Phụ lục 13.9 Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc chống nấm.

**Hàm lượng thường dùng**

100 000 IU.



**THUỐC MỠ NYSTATIN*****Unguentum Nystatini***

Là thuốc mỡ dùng trên da có chứa nystatin phân tán mịn trong các chất nhũ hóa thích hợp. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc mỡ dùng trên da và niêm mạc" (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng nystatin,  $C_{47}H_{79}NO_{17}$ , từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Thuốc mỡ phải mịn, đồng nhất, không bị biến màu, không có mùi lạ.

**Định tính**

Phân tán một lượng chế phẩm tương ứng với 25 000 IU trong 10 ml *cloroform* (TT), thêm 40 ml *methanol* (TT), lắc kỹ và lọc. Pha loãng 1 ml dịch lọc thu được thành 25 ml với *methanol* (TT). Đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 350 nm. Mẫu trắng là dung dịch được tiến hành trong cùng điều kiện nhưng không có chế phẩm. Phổ hấp thụ thu được phải có 3 cực đại ở các bước sóng 291 nm, 305 nm và 319 nm. Tỷ lệ độ hấp thụ ở các bước sóng cực đại 291 nm và 319 nm so với độ hấp thụ ở bước sóng cực đại 305 nm lần lượt phải nằm trong khoảng từ 0,61 đến 0,73 và từ 0,83 đến 0,96.

**Định lượng**

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Cân chính xác một lượng thuốc mỡ tương ứng với 200 000 IU nystatin vào bình định mức 100 ml, thêm *dimethylformamid* (TT) vừa đủ đến vạch và lắc trong 15 min. Pha loãng dung dịch thu được bằng dung dịch đệm số 19 để thu được các dung dịch thử. Tiến hành phép định lượng theo Phụ lục 13.9 Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc chống nấm.

**Hàm lượng thường dùng**

100 000 IU trong 1 g.



## VIÊN NÉN NYSTATIN

### *Tabellae Nystatini*

Là viên nén bao có chứa nystatin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng nystatin,  $C_{47}H_{79}NO_{17}$ , từ 90,0 % đến 130,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Định tính

Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 300 000 IU nystatin hòa trong hỗn hợp gồm 5 ml *acid acetic băng (TT)* và 50 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ, thêm *methanol (TT)* vừa đủ 100 ml, trộn đều và lọc. Pha loãng 1 ml dịch lọc thành 100 ml với *methanol(TT)*. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 350 nm. Mẫu trắng là dung dịch được tiến hành trong cùng điều kiện nhưng không có chế phẩm. Phổ hấp thụ thu được phải có 3 cực đại ở các bước sóng 291 nm, 305 nm và 319 nm. Tỷ lệ độ hấp thụ ở các bước sóng cực đại 291 nm và 319 nm so với độ hấp thụ ở bước sóng cực đại 305 nm lần lượt phải nằm trong khoảng từ 0,61 đến 0,73 và từ 0,83 đến 0,96.

Độ rã (Phụ lục 11.6)

Không được quá 30 min.

Môi trường: *Dung dịch acid hydrochloric 2,5 % (TT)*.

Nếu viên không rã, rửa viên bằng cách nhúng nhanh vào *nước* và cho vào môi trường là *dung dịch đệm pH 6,8 (TT)*, thử thêm 30 min nữa, viên phải rã.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, phosphor pentoxyd, 60 °C, áp suất không quá 0,7 kPa, 3 h).

#### Định lượng

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Cân 20 viên đã được loại bỏ lớp vỏ bao, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 200 000 IU nystatin vào bình định mức 50 ml. Thêm 40 ml *dimethylformamid (TT)* và lắc mạnh trong 1 h. Thêm *dimethylformamid (TT)* đến định mức, lắc đều. Ly tâm lấy dịch trong. Pha loãng dung dịch thu được bằng dung dịch đệm số 19 (Phụ lục 13.9) để thu được các dung dịch thử. Tiến hành định lượng theo Phụ lục 13.9 Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật.

#### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

#### Loại thuốc

Thuốc chống nấm.

Hàm lượng thường dùng

500 000 IU.



## THUỐC NHỎ MẮT OFLOXACIN

### *Collyrium Ofloxacin*

Thuốc nhỏ mắt ofloxacin là dung dịch vô khuẩn của ofloxacin trong nước.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ mắt" (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng ofloxacin,  $C_{15}H_{20}FN_3O_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Tính chất

Dung dịch trong suốt, không màu.

#### Định tính

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

*Bản mỏng:* Silica gel GF<sub>254</sub>.

*Dung môi khai triển:* Cloroform - methanol - dung dịch amoniac 0,45 M (150 : 75 : 15).

*Dung dịch thử:* Pha loãng một thể tích chế phẩm bằng hỗn hợp cloroform - methanol (1 : 1), để thu được dung dịch có nồng độ ofloxacin khoảng 0,3 mg/ml.

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch ofloxacin chuẩn có nồng độ 0,3 mg/ml trong hỗn hợp cloroform - methanol (1 : 1).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

#### pH

Từ 6,0 đến 6,8 (Phụ lục 6.2).

#### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hỗn hợp dung dịch natri lauryl sulfat 0,24 % - acetonitril - acid acetic băng (580 : 400 : 20).

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan một lượng ofloxacin chuẩn trong dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,06 mg/ml.

*Dung dịch thử:* Pha loãng một thể tích chính xác chế phẩm bằng dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ ofloxacin khoảng 0,06 mg/ml.

*Dung dịch phân giải:* Hòa tan một lượng ofloxacin chuẩn và propylparaben trong acetonitril (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 0,1 mg ofloxacin và 2,4 mg propylparaben trong 1 ml.

*Điều kiện sắc ký:*

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

Nhiệt độ cột: Duy trì ở 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 294 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải: Độ phân giải giữa hai pic ofloxacin và propylparaben không được nhỏ hơn 2,0. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn: Hệ số đối xứng pic không được lớn hơn 3,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ofloxacin không được lớn hơn 2,0 %.

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



## **TCVN I-3:2017**

Tính hàm lượng ofloxacin từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{19}H_{20}FN_3O_4$  trong ofloxacin chuẩn.

### **Bảo quản**

Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Thuốc kháng sinh.

### **Nồng độ thường dùng**

0,3 %.

**VIÊN NÉN OFLOXACIN*****Tabellae Ofloxacini***

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa ofloxacin.

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

Hàm lượng ofloxacin,  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng.* Silica gel GF<sub>254</sub>

*Dung môi khai triển.* Cloroform - methanol - dung dịch amoniac 0,45 M (150 : 75 : 15).

*Dung dịch thử.* Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 3 mg ofloxacin, hòa tan trong 10 ml hỗn hợp cloroform - methanol (1 : 1), lọc.

*Dung dịch đối chiếu.* Dung dịch ofloxacin chuẩn có nồng độ 0,3 mg/ml trong hỗn hợp cloroform - methanol (1 : 1).

*Cách tiến hành.* Châm riêng biệt lên bản mỏng 2  $\mu$ l 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 hydrochloric 0,1 M (TT).

*Tốc độ quay.* 50 r/min.

*Thời gian.* 30 min.

*Cách tiến hành.* Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng một lượng dịch lọc thu được với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để được dung dịch có nồng độ ofloxacin khoảng 5  $\mu$ g/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 293 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). So sánh với dung dịch ofloxacin chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi. Tính hàm lượng ofloxacin,  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ , hòa tan từ mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn; dung dịch thử và hàm lượng  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$  của ofloxacin chuẩn.

*Yêu cầu.* Không ít hơn 80% (Q) lượng ofloxacin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động.* Hỗn hợp dung dịch natri lauryl sulfat 0,24 % - acetonitril - acid acetic băng (580 : 400 : 20).

*Dung dịch chuẩn.* Hòa tan một lượng ofloxacin chuẩn trong dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,06 mg/ml.

*Dung dịch thử.* Cân 20 viên (loại bỏ vỏ bao, nếu có) để xác định khối lượng trung bình và nghiền mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg ofloxacin vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) và lắc siêu âm 10 min. Thêm dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) đến định mức, lắc đều. Lọc qua giấy lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 10,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml và pha loãng bằng dung dịch acid hydrochloric 0,05M (TT) đến định mức, lắc đều.

*Dung dịch phân giải.* Hòa tan một lượng ofloxacin chuẩn và propylparaben trong acetonitril (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 0,1 mg ofloxacin và 2,4 mg propylparaben trong 1 ml.

*Điều kiện sắc ký.*

## TCVN 1-3:2017

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

Nhiệt độ cột: Duy trì ở 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 294 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải: Độ phân giải giữa hai pic ofloxacin và propylparaben không được nhỏ hơn 2,0. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn: Hệ số đối xứng pic không được lớn hơn 3,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ofloxacin không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng ofloxacin từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$  trong ofloxacin chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc kháng sinh.

**Hàm lượng thường dùng**

100 mg; 200 mg.

**NANG OFLOXACIN**  
**Capsulae Ofloxacini**

Là nang cứng chứa ofloxacin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng ofloxacin,  $C_{18}H_{20}FN_5O_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng:* Silica gel GF<sub>254</sub>.

*Dung môi khai triển:* Cloroform - methanol - dung dịch amoniac 0,45 M (150 : 75 : 15).

*Dung dịch thử:* Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 3 mg ofloxacin, hòa tan trong 10 ml hỗn hợp cloroform - methanol (1 : 1), lọc.

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch ofloxacin chuẩn có nồng độ 0,3 mg/ml trong hỗn hợp cloroform - methanol (1 : 1).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra khỏi bình sắc ký và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường:* 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng một lượng dịch lọc thu được với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để được dung dịch có nồng độ ofloxacin khoảng 5  $\mu$ g/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 293 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). So sánh với dung dịch ofloxacin chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng dung môi. Tính hàm lượng ofloxacin,  $C_{18}H_{20}FN_5O_4$ , hòa tan trong mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{18}H_{20}FN_5O_4$  của ofloxacin chuẩn.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 80% (Q) lượng ofloxacin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hỗn hợp dung dịch natri lauryl sulfat 0,24 % - acetonitril - acid acetic băng (580 : 400 : 20).

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan một lượng ofloxacin chuẩn trong dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,06 mg/ml.

*Dung dịch thử:* Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền mịn. Cân chính xác một lượng bột tương ứng với khoảng 30 mg ofloxacin vào bình định mức 100 ml, thêm 75 ml dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) và lắc siêu âm 10 min. Thêm dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) đến định mức, lắc đều. Lọc qua giấy lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 10,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml và pha loãng bằng dung dịch acid hydrochloric 0,05 M (TT) đến định mức, lắc đều.

*Dung dịch phân giải:* Hòa tan một lượng ofloxacin chuẩn và propylparaben trong acetonitril (TT) để thu được dung dịch có nồng độ 0,1 mg ofloxacin và 2,4 mg propylparaben trong 1 ml.

*Điều kiện sắc ký:*

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

Nhiệt độ cột: Duy trì ở 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 294 nm.

## **TCVN 1-3:2017**

**Tốc độ dòng:** 1,5 ml/min.

**Thể tích tiêm:** 20  $\mu$ l.

**Cách tiến hành:**

**Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:**

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải: Độ phân giải giữa hai pic ofloxacin và propylparaben không được nhỏ hơn 2,0. Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn: Hệ số đối xứng pic không được lớn hơn 3,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ofloxacin không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng ofloxacin từ diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{18}H_{20}FN_3O_4$  trong ofloxacin chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc kháng sinh.

**Hàm lượng thường dùng**

100 mg; 200 mg.

**NANG OMEPRAZOL**  
**Capsulae Omeprazolii**

Là nang cứng chứa omeprazol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng omeprazol,  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Methylen clorid bão hòa amoniac - methylen clorid - isopropanol*

(2 : 2 : 1)

*Dung môi pha loãng: Hỗn hợp methylen clorid - methanol (1 : 1).*

*Dung dịch thử: Lấy thuốc trong ít nhất 5 viên nang, nghiền mịn và trộn đều. Cân một lượng bột thuốc tương ứng với 10 mg omeprazol vào bình đựng thích hợp, thêm 2 ml dung môi pha loãng, siêu âm 5 min, và để yên dung dịch này 20 min trước khi chấm sắc ký.*

*Dung dịch đối chiếu: Hòa tan một lượng omeprazol chuẩn trong dung môi pha loãng để được dung dịch có nồng độ 5 mg/ml.*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Triển khai đến khi dung môi đi được 3/4 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.*

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Giai đoạn trong môi trường acid*

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

*Thiết bị: Kiểu giỏ quay.*

*Tốc độ quay: 100 r/min.*

*Thời gian: 2 h.*

*Cách tiến hành:*

Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động, dung dịch đệm phosphat pH 7,6 và điều kiện sắc ký thực hiện như mô tả trong phần Giai đoạn trong môi trường đệm.*

*Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg omeprazol chuẩn vào bình định mức 250 ml, hòa tan bằng 50 ml ethanol (TT), pha loãng bằng dung dịch natri tetraborat 0,01 M đến định mức. Hút chính xác 10 ml dung dịch này cho vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml ethanol (TT), pha loãng bằng dung dịch natri tetraborat 0,01 M đến định mức, lắc đều.*

*Dung dịch thử: Sau 2 h, lọc dung dịch môi trường qua rây có đường kính lỗ rây không quá 0,2 mm. Lấy các vi hạt trong giỏ quay và vi hạt không qua rây, rửa bằng nước, dùng khoảng 60 ml dung dịch natri tetraborat 0,01 M (TT) để chuyển các vi hạt vào bình định mức 100 ml, siêu âm trong khoảng 20 min cho đến khi các vi hạt vỡ ra, thêm 20 ml ethanol (TT), pha loãng bằng dung dịch natri tetraborat 0,01 M đến định mức, lắc đều. Pha loãng một lượng thích hợp dung dịch này với dung dịch natri tetraborat 0,01 M để được một dung dịch có nồng độ omeprazol khoảng 0,02 mg/ml.*

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

Tính lượng omeprazol trong mỗi viên hòa tan trong môi trường acid bằng cách lấy lượng omeprazol ghi trên nhãn trừ đi lượng không bị hòa tan tính được từ diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và từ hàm lượng của  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$  trong omeprazol chuẩn.

*Yêu cầu:*

Mức độ L1: Chế phẩm đạt yêu cầu nếu không có nang nào có lượng omeprazol hòa tan vượt quá 15 % lượng ghi trên nhãn.

Mức độ L2: Nếu không đạt yêu cầu của mức độ L1, tiếp tục thử 6 nang nữa. Giá trị trung bình của 12 nang không được quá 20 % và không có nang nào có lượng omeprazol hòa tan lớn hơn 35 % lượng ghi trên nhãn.

Mức độ L3: Thử tiếp 12 viên nữa nếu không đạt yêu cầu của mức độ L1 và L2. Giá trị trung bình của 24 nang không vượt quá 20 % và không được có nhiều hơn 2 nang có lượng omeprazol hòa tan lớn hơn 35 % và không có nang nào hòa tan lớn hơn 45 % lượng ghi trên nhãn.

#### **Giai đoạn trong môi trường đệm**

**Thiết bị:** Kiểu giỏ quay.

**Môi trường hòa tan:** 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8.

Thực hiện như trong giai đoạn môi trường acid với những viên nang mới trong cùng một lô. Sau 2 h, thêm 400 ml dung dịch dinatri phosphat 0,235 M vào mỗi cốc. Điều chỉnh đến pH  $6,8 \pm 0,05$  bằng dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).

**Pha dung dịch đệm:**

**Dung dịch dinatri phosphat 0,235 M pH 10,4:** Hòa tan 33,36 g dinatri hydrophosphat khan (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH  $10,4 \pm 0,1$  bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).

**Dung dịch đệm phosphat pH 6,8:** Thêm 400 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) vào 320 ml dung dịch dinatri hydrophosphat 0,235 M pH 10,4, điều chỉnh đến pH  $6,8 \pm 0,05$  bằng dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).

**Dung dịch đệm phosphat pH 7,6:** Hòa tan 0,718 g natri dihydrophosphat (TT) và 4,49 g dinatri hydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước. Điều chỉnh đến pH  $7,6 \pm 0,1$  (nếu cần) bằng dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Pha loãng 250 ml dung dịch này thành 1000 ml bằng nước.

**Tốc độ quay:** 100 r/min.

**Thời gian:** 30 min.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 7,6 (34 : 66), có thể điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

**Dung dịch chuẩn (1)** (đối với viên nang 10 mg): Hòa tan chính xác một lượng omeprazol chuẩn trong ethanol (TT) để được dung dịch có nồng độ khoảng 2 mg/ml. Tiếp tục pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat pH 6,8 để được dung dịch có nồng độ 0,01 mg/ml. Thêm ngay 2,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,25 M vào 10,0 ml dung dịch này, lắc đều.

**Dung dịch chuẩn (2)** (đối với viên nang 20 mg và 40 mg): Tiến hành như dung dịch chuẩn (1), nhưng dung dịch thu được trước khi thêm 2,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,25 M phải có nồng độ 0,02 mg/ml.

**Dung dịch thử (1)** (đối với viên nang 10 mg và 20 mg): Hút 5,0 ml dung dịch sau khi hòa tan vào trong một ống nghiệm có chứa sẵn 1,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,25 M. Lắc đều, lọc qua màng lọc 1,2  $\mu$ m hoặc nhỏ hơn. Tránh ánh sáng.

**Dung dịch thử (2)** (đối với viên nang 40 mg): Hút 5,0 ml dung dịch sau khi hòa tan cho vào ống nghiệm có chứa sẵn 2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,25 M và 5,0 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8. Lắc đều, lọc qua màng lọc 1,2  $\mu$ m hoặc nhỏ hơn. Tránh ánh sáng.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (12,5 cm  $\times$  4,0 mm) được nhồi pha tĩnh B (5  $\mu$ m).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi hiệu lực của cột được xác định bằng số đĩa lý thuyết không dưới 2 000 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm nhắc lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính lượng omeprazol hòa tan từ mỗi nang dựa vào diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và từ hàm lượng của  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$  trong omeprazol chuẩn.

**Yêu cầu:**

Đối với nang hàm lượng 10 mg và 20 mg: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng omeprazol,  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Đối với nang hàm lượng 40 mg: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng omeprazol,  $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

#### Tạp sắc ký

Dung môi pha loãng, dung dịch A, dung dịch B, dung dịch chuẩn, dung dịch thử, pha động và điều kiện sắc ký: Như mô tả trong mục Định lượng.

Tiến hành biệt 10  $\mu$ L dung dịch chuẩn và thử, ghi lại sắc ký đồ. Tính phần trăm mỗi tạp chất theo công thức:

$$P (\%) = (10C/FA)(r/r_s)$$

Trong đó:

C: Nồng độ omeprazol trong dung dịch chuẩn ( $\mu$ g/ml);

F: Hệ số đáp ứng tương đối ( $F = 1,6$  đối với những pic có thời gian lưu tương đối khoảng 0,33;  $F = 3,1$  đối với những pic có thời gian lưu tương đối khoảng 0,64;  $F = 1$  đối với những tạp còn lại);

A: Lượng omeprazol (mg) trong lượng mẫu dùng để pha dung dịch thử, tính được từ kết quả định lượng;

$r_t$ : Diện tích của mỗi pic tạp trên sắc ký đồ của dung dịch thử;

$r_s$ : Diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn;

**Yêu cầu:** Mỗi tạp chất không được quá 0,5 % và tổng tất cả các tạp chất không được quá 2,0 %.

#### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Dung môi pha loãng:** Hòa tan 7,6 g tetraborat (TT) trong 800 ml nước. Thêm 1 g natri edetat (TT), điều chỉnh đến pH  $11,0 \pm 0,1$  bằng dung dịch natri hydroxyd 50 %. Chuyển dung dịch này vào bình định mức 2 000 ml, thêm 400 ml ethanol (TT), pha loãng với nước đến định mức.

**Dung dịch A:** Hòa tan 6 g glycin trong 1 500 ml nước, điều chỉnh đến pH 9,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 50 % và pha loãng với nước vừa đủ 2 000 ml, lọc.

**Dung dịch B:** Acetonitril - metanol (85 : 15).

**Pha động:** Hỗn hợp dung dịch A và dung dịch B theo chương trình dung môi như chỉ dẫn ở phần điều kiện sắc ký (điều chỉnh nếu cần).

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan (bằng cách siêu âm) một lượng omeprazol chuẩn trong dung môi pha loãng để được dung dịch có nồng độ khoảng 0,2 mg/ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột tương ứng với khoảng 20 mg omeprazol vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml dung môi pha loãng, siêu âm trong 15 min, thêm cùng dung môi đến định mức.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (4,6 mm  $\times$  15 cm) được nhồi pha tĩnh B (5  $\mu$ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 305 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thời gian và pha động có thể thay đổi như sau:

| Thời gian (min) | Pha động A (% v/v)  | Pha động B (% v/v)  |
|-----------------|---------------------|---------------------|
| 0 - 20          | 88 $\rightarrow$ 40 | 12 $\rightarrow$ 60 |
| 20 - 21         | 40 $\rightarrow$ 88 | 60 $\rightarrow$ 12 |
| 21 - 25         | 88                  | 12                  |



**Thể tích tiêm:** 20  $\mu$ l

**Cách tiến hành:** Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi hiệu lực của cột được xác định bằng dung dịch chuẩn có số đĩa lý thuyết không dưới 20 000, hệ số đối xứng không được lớn hơn 2 hoặc nhỏ hơn 0,8 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic omeprazol trên sắc ký đồ thu được trong 8 lần tiêm nhắc lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng omeprazol,  $C_{17}H_{19}N_3O_2S$ , dựa vào diện tích pic omeprazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của omeprazol chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc chống loét dạ dày, tá tràng, ức chế bơm proton.

**Hàm lượng thường dùng**

20 mg.

**ORESOL*****Sales perorales ad rehydratationem*****Thuốc bột uống bù dịch**

Chế phẩm là thuốc bột uống có chứa glucose hoặc glucose khan, natri clorid, kali clorid và natri citrat hoặc natri hydrocarbonat. Thuốc được hòa tan vào một thể tích nước theo yêu cầu, dùng để uống nhằm phòng ngừa và điều trị chứng mất nước do tiêu chảy, kể cả điều trị duy trì.

Chế phẩm có thể chứa các chất tạo mùi thích hợp và khi cần thiết có thể chứa một lượng tối thiểu tá dược trơn để thu được sản phẩm mong muốn.

**Công thức điều chế:** Công thức điều chế 1 gói chế phẩm để pha trong 1 lít nước như sau:

| Thành phần                | Khối lượng              |                         |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                           | ORS Hydrocarbonat (B)   | ORS Citrat (C)          |
| Natri clorid              | 3,5                     | 3,5                     |
| Kali clorid               | 1,5                     | 1,5                     |
| Natri citrat              | 0                       | 2,9                     |
| Natri hydrocarbonat       | 2,5                     | 0                       |
| Glucose khan              | 20,0                    | 20,0                    |
| (hoặc glucose monohydrat) | 22,0                    | 22,0                    |
| Tổng số khối lượng        | 27,5 g<br>(hoặc 29,5 g) | 27,9 g<br>(hoặc 29,9 g) |

*Glucose monohydrat có thể dùng khi natri hydrocarbonat đóng gói riêng.*

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau:

**Hàm lượng**

Hàm lượng kali, K; natri, Na; hydrocarbonat,  $\text{HCO}_3$ ; clorid, Cl và citrat,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$  phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng glucose khan  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$  hoặc glucose monohydrat  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$  phải đạt 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Bột trắng hay hơi ngà, khô rời, không vón cục. Vị mặn hơi ngọt. Khi pha 1 gói thuốc trong 1 lít nước sẽ được dung dịch trong và hầu như không màu.

**Định tính**

A. Khi đun nóng chảy chế phẩm, ban đầu có màu vàng sau chuyển màu nâu, phồng lên và cháy với mùi đường cháy.

*Hòa tan lượng thuốc trong một gói vào 250 ml nước, dung dịch thu được làm các phép thử sau:*

B. Phải cho phản ứng B đặc trưng của muối natri (Phụ lục 8.1).

C. Phải cho phản ứng B đặc trưng của muối kali (Phụ lục 8.1).

D. Phải cho phản ứng A đặc trưng của clorid (Phụ lục 8.1).

E. Đối với chế phẩm chứa natri citrat, phải cho phản ứng đặc trưng của citrat (Phụ lục 8.1).

G. Đối với chế phẩm chứa natri hydrocarbonat, phải cho phản ứng đặc trưng của hydrocarbonat (Phụ lục 8.1).

H. Đun sôi 1 ml dung dịch với 5 ml thuốc thử Fehling (TT) sẽ xuất hiện tủa đỏ gạch của đồng (I) oxyd.

pH (chỉ thử với loại chế phẩm có citrat)

Hòa tan 1,4 g chế phẩm trong 50 ml nước, dung dịch thu được phải có pH từ 7,0 đến 8,8 (Phụ lục 6.2).

**Định lượng**

**Định lượng glucose:** Cân chính xác khoảng 8 g chế phẩm, hòa tan trong khoảng 60 ml nước, thêm 0,2 ml dung dịch amoniac 10 % (TT), thêm nước vừa đủ 100,0 ml. Trộn đều, để yên 30 min. Lọc nếu cần để thu được dung dịch trong. Xác định góc quay cực  $\alpha$  của dung dịch thu được trong ống dài 2 dm ở 25 °C. Tính lượng glucose khan  $C_6H_{12}O_6$  trong mẫu thử (g) bằng cách nhân giá trị góc quay cực  $\alpha$  với 0,9477.

**Định lượng citrat:** Cân chính xác khoảng 1 g chế phẩm, hòa tan trong 40 ml acid acetic khan (TT) bằng cách làm nóng nhẹ ở 50 °C, để nguội, chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6) bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CE) với chỉ thị là dung dịch 1-naphtol benzein 0,2 % trong acid acetic khan (TT). Song song làm mẫu trắng.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CE) tương đương với 6,303 mg citrat ( $C_6H_8O_7$ ).

1 g natri citrat tương đương với 0,643 g  $C_6H_8O_7$ .

**Định lượng clorid:** Hút 25,0 ml dung dịch A ở phần định lượng natri, thêm khoảng 20 ml nước. Định lượng bằng dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CE) với chỉ thị là dung dịch kali cromat 5 % (TT).

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CE) tương đương với 3,545 mg clorid (Cl).

1 g natri clorid hoặc 1 g kali clorid tương đương với 0,6066 g hoặc 0,4765 g Cl.

**Định lượng hydrocarbonat:** Cân chính xác khoảng 2 g chế phẩm nếu đóng chung, hoặc 0,15 g natri hydrocarbonat nếu để riêng gói. Hòa tan trong 70 ml nước, định lượng bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CE) với chỉ thị là dung dịch đa cam methyl (TT).

1 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CE) tương đương với 6,101 mg hydrocarbonat ( $HCO_3$ ).

1 g natri hydrocarbonat tương đương với 0,7263 g  $HCO_3$ .

**Định lượng natri:** Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch chuẩn gốc natri 1000  $\mu\text{g/ml}$

Dung dịch kali clorid 4 %: Hòa tan 4 g kali clorid (TT) trong nước trao đổi ion (TT) thành 100 ml. Chuẩn bị dãy chuẩn natri:

Pha loãng 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc natri 1000  $\mu\text{g/ml}$  thành 100 ml bằng nước trao đổi ion (TT) để được dung dịch natri có nồng độ 100  $\mu\text{g/ml}$ .

Tiến hành pha dãy chuẩn natri có các nồng độ 2,0  $\mu\text{g/ml}$ ; 4,0  $\mu\text{g/ml}$ ; 6,0  $\mu\text{g/ml}$  và 8,0  $\mu\text{g/ml}$  theo bảng sau:

| Nồng độ chuẩn natri ( $\mu\text{g/ml}$ ) | Dung dịch chuẩn natri 100 $\mu\text{g/ml}$ (ml) | Dung dịch kali clorid 4% (ml) | Nước trao đổi ion (TT) vừa đủ (ml) |
|--|---|-------------------------------|------------------------------------|
| 0 (Trắng)                                | 0   | 10                            | 100                                |
| 2,0                                      | 2,0   | 10                            | 100                                |
| 4,0                                      | 4,0   | 10                            | 100                                |
| 6,0                                      | 6,0   | 10                            | 100                                |
| 8,0                                      | 8,0   | 10                            | 100                                |

**Chuẩn bị dung dịch thử:**

Cân chính xác khoảng 10 g chế phẩm vào bình định mức 500 ml, thêm 300 ml nước trao đổi ion (TT), lắc để hòa tan, thêm nước trao đổi ion (TT) đến định mức, lắc đều (dung dịch A). Pha loãng dung dịch A từng bước bằng nước trao đổi ion (TT) để thu được dung dịch thử natri có nồng độ khoảng 4  $\mu\text{g/ml}$ , thêm dung dịch kali clorid 4 % vào dung dịch cuối với tỷ lệ 1/10.

**Tiến hành:** Sử dụng máy quang phổ hấp thụ nguyên tử có trang bị đèn cathod rỗng natri, đầu đốt sử dụng ngọn lửa acetylen - không khí nén. Tiến hành đo độ hấp thụ nguyên tử của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử tại vạch phổ cực đại của natri 589,0 nm. Từ độ hấp thụ của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử, lập đường chuẩn thực nghiệm biểu diễn sự phụ thuộc của độ hấp thụ vào nồng độ natri và tính toán nồng độ natri trong dung dịch thử dựa vào đường chuẩn.

**Định lượng kali:** Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch natri clorid 4 %: Hòa tan 4 g natri clorid (TT) trong nước trao đổi ion (TT) thành 100 ml.

**Dung dịch chuẩn gốc kali 1000 µg/ml.**

**Chuẩn bị dãy chuẩn kali:**

Pha loãng 10,0 ml dung dịch chuẩn gốc kali 1000 µg/ml thành 100 ml bằng nước trao đổi ion (TT) để được dung dịch kali có nồng độ 100 µg/ml.

Tiến hành pha dãy chuẩn kali có các nồng độ 1,0 µg/ml; 2,0 µg/ml; 3,0 µg/ml và 4,0 µg/ml theo bảng sau:

| Nồng độ chuẩn kali (µg/ml) | Dung dịch chuẩn kali 100 µg/ml (ml) | Dung dịch natri clorid 4% (ml) | Nước cất vừa đủ (ml) |
|----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|----------------------|
| 0 (Trắng)                  | 0                                   | 10                             | 100                  |
| 1,0                        | 1,0                                 | 10                             | 100                  |
| 2,0                        | 2,0                                 | 10                             | 100                  |
| 3,0                        | 3,0                                 | 10                             | 100                  |
| 4,0                        | 4,0                                 | 10                             | 100                  |

**Chuẩn bị dung dịch thử:** Pha loãng dung dịch A trong phần định lượng natri từng bước bằng nước trao đổi ion (TT) để thu được dung dịch thử kali có nồng độ khoảng 2 µg/ml, thêm dung dịch natri clorid 4 % vào dung dịch cuối với tỷ lệ 1/10.

**Tiến hành:**

Sử dụng máy quang phổ hấp thụ nguyên tử có trang bị đèn cathod rỗng kali, đầu đốt sử dụng ngọn lửa acetylen - không khí nén. Tiến hành đo độ hấp thụ nguyên tử của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử tại vạch phổ cực đại của kali 776,5 nm. Từ độ hấp thụ của các dung dịch chuẩn và dung dịch thử lập đường chuẩn thực nghiệm biểu diễn sự phụ thuộc của độ hấp thụ vào nồng độ kali và tính toán nồng độ kali trong dung dịch thử dựa vào đường chuẩn.

**Bảo quản**

Chế phẩm đóng gói trong bao kín tránh ẩm, tốt nhất là trong bao giấy nhôm. Nên đóng gói thành liều đơn hoặc liều dùng trong một ngày.

Chế phẩm được bảo quản ở nhiệt độ không quá 30 °C.

**Loại thuốc**

Bù nước và điện giải.



**THUỐC NHỎ MŨI OXYMETAZOLIN**  
*Nasalia Oxymetazolini*

Thuốc nhỏ mũi oxymetazolin là dung dịch của oxymetazolin hydroclorid trong nước, có thể có thêm tá dược thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ mũi và thuốc xịt mũi dạng lỏng" (Phụ lục 1.15) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng oxymetazolin hydroclorid,  $C_{16}H_{24}N_2O \cdot HCl$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**pH**

Từ 4,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

**Định tính**

A. Lấy chính xác một thể tích dung dịch chế phẩm chứa khoảng 2,5 mg oxymetazolin hydroclorid, cho vào bình gạn dung tích 60 ml, thêm nước cho đủ khoảng 10 ml. Thêm 2 ml dung dịch natri carbonat 10 % (TT). Chiết với 10 ml cloroform (TT), chuyển dịch chiết cloroform sang một bình gạn khác. Chiết với 10 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT). Để yên và gạn bỏ lớp cloroform. Lấy 8 ml lớp nước acid hóa cho vào một ống nghiệm, trung tính bằng vài giọt dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Thêm dư một giọt dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Lắc kỹ. Sau đó, thêm vài giọt dung dịch natri nitroprusiat 5 % (TT) và 2 giọt dung dịch natri hydroxyd 15 % (TT) để yên trong 10 min. Thêm dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) cho tới pH khoảng 8 đến 9. Để yên 10 min sẽ xuất hiện màu tím.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic oxymetazolin hydroclorid trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hỗn hợp methanol - dung dịch đệm amoni nitrat pH 9,5 (9 : 1).

*Dung dịch thử:* Lấy 2,0 ml dung dịch chế phẩm pha loãng với methanol (TT) vừa đủ 20,0 ml. Lọc.

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác một lượng oxymetazolin hydroclorid chuẩn hòa tan trong nước để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ oxymetazolin hydroclorid trong chế phẩm. Lấy 2,0 ml dung dịch thu được pha loãng với methanol (TT) vừa đủ 20,0 ml. Lọc.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (250 × 4 mm) được nhồi pha tinh A (5 μm).

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

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

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành:* Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng oxymetazolin hydroclorid,  $C_{16}H_{24}N_2O \cdot HCl$ , trong chế phẩm dựa vào các diện tích của pic oxymetazolin hydroclorid thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và từ hàm lượng của oxymetazolin hydroclorid trong oxymetazolin hydroclorid chuẩn.

**Bảo quản**

Nơi mát, tránh ánh sáng.

Hàm lượng thường dùng

0,025 % và 0,05 %.



**VIÊN NÉN PAPAVERIN HYDROCLORID*****Tabellae Papaverini hydrochloridi***

Là viên nén chứa papaverin hydroclorid.

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

Hàm lượng papaverin hydroclorid,  $C_{20}H_{21}NO_4.HCl$ , từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Cân một lượng bột chế phẩm tương ứng với khoảng 30 mg papaverin hydroclorid, thêm 10 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT). Cho vào bình chiết và chiết bằng 10 ml cloroform (TT), lọc qua giấy lọc để thu lớp cloroform, bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến khô và sấy cần ở 105 °C trong 2 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của papaverin hydroclorid.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu giỏ quay.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml nước.

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng tới nồng độ thích hợp bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT), đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 250 nm. So sánh với dung dịch papaverin hydroclorid chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng một dung môi.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 80 % (Q) lượng papaverin hydroclorid,  $C_{20}H_{21}NO_4.HCl$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg papaverin hydroclorid chuyển vào một bình nón có nút mài, thêm vào khoảng 100 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT), lắc bằng máy lắc trong 15 min. Lọc hỗn hợp vào bình định mức 200 ml, thêm dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) đến định mức. Hút 3,0 ml dung dịch này cho vào một bình chiết, thêm 10 ml nước và kiềm hóa bằng dung dịch amoniac 6 M (TT). Chiết alkaloid 5 lần, mỗi lần bằng 5 ml cloroform (TT) và bốc hơi dịch chiết gộp đến khô. Hòa tan cần trong dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) đến vừa đủ 100,0 ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 251 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Song song tiến hành với dung dịch papaverin hydroclorid chuẩn có nồng độ khoảng 4,5 µg/ml. Tính hàm lượng papaverin hydroclorid,  $C_{20}H_{21}NO_4.HCl$ , có trong viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{20}H_{21}NO_4.HCl$  trong papaverin hydroclorid.

**Bảo quản**

Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc chống co thắt.

**Hàm lượng thường dùng**

40 mg.





**NANG PARACETAMOL*****Capsulae Paracetamol***

Là nang cứng chứa paracetamol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Lắc một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,5 g paracetamol với 20 ml acetone (TT), lọc, bay hơi dịch lọc đến khô, sấy cân ở 105 °C. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cân thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của paracetamol.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 5,8 (TT).

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:* Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) để được dung dịch có nồng độ paracetamol khoảng 7,5 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 257 nm, mẫu trắng là dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT). Tính hàm lượng paracetamol hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 715 là giá trị A (1 %, 1 cm) của paracetamol ở bước sóng 257 nm.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 75 % lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

*Pha động:* Hỗn hợp gồm 250 thể tích methanol (TT) có chứa 4,6 g/l dung dịch tetrabutylamonium hydroxyd 40 %, 375 thể tích dung dịch dinatri hydrophosphat 0,05 M và 375 thể tích dung dịch natri dihydrophosphat 0,05 M.

*Dung dịch thử:* Cân chính xác một lượng bột thuốc tương đương với khoảng 0,2 g paracetamol vào bình định mức 10 ml, thêm 8 ml pha động, lắc siêu âm, thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc.

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

*Dung dịch đối chiếu (2):* Chứa 0,002 % 4-aminophenol (TT) và 0,002 % paracetamol chuẩn trong pha động.

*Dung dịch đối chiếu (3):* Pha loãng dung dịch chứa 0,02 % 4'-chloroacetanilid (TT) trong methanol (TT) bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,00002 % 4'-chloroacetanilid.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5µm). Cột Zorbax Rx C8 là phù hợp.

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa 2 pic tương ứng với 4-aminophenol và paracetamol không nhỏ hơn 4,0.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian bằng 12 lần thời gian lưu của pic paracetamol.

*Yêu cầu:*

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn diện tích pic 4-aminophenol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Pic

## TCVN I-3:2017

tương ứng với 4'-chloroacetanilid không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (10 ppm). Bất kỳ pic tạp nào khác không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %).

### Định lượng

Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,150 g paracetamol cho vào bình định mức 200 ml, thêm 50 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, thêm 100 ml *nước* và lắc kỹ 15 min. Thêm *nước* đến định mức, lắc đều. Lọc, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *nước*. Lấy chính xác 10 ml dung dịch này cho vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*. Pha loãng với *nước* đến định mức. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 257 nm, cốc đo dày 1 cm. Dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)* làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , theo A (1 %, 1cm). Lấy 715 là giá trị A (1 %, 1cm), ở bước sóng 257 nm.

### Bảo quản

Đề nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Giảm đau, hạ sốt

### Hàm lượng thường dùng

500 mg.

**VIÊN ĐẶT PARACETAMOL*****Suppositoria Paracetamoli***

Là viên đặt trực tràng chứa paracetamol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc đặt" (Phụ lục 1.10) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng paracetamol,  $C_9H_9NO_2$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Methanol - dicloromethan (1 : 4)*

*Dung dịch thử:* Lấy 1 viên chế phẩm, thêm một thể tích *methanol* (TT) thích hợp để thu được dung dịch có nồng độ paracetamol 0,1 %. Đặt trên cách thủy cho đến khi chế phẩm tan chảy, để nguội, thỉnh thoảng khuấy, lọc.

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch paracetamol chuẩn 0,1 % trong *methanol* (TT).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương đương về vị trí, kích thước và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Cân một lượng chế phẩm đã cắt nhỏ tương ứng khoảng 50 mg paracetamol, thêm 1 ml *acid hydrochloric* (TT) và đun đến sôi trong 3 min, thêm 10 ml *nước*, để nguội, không có tủa tạo thành. Thêm 0,05 ml *dung dịch kali dicromat 0,5 %*, xuất hiện màu tím không chuyển sang đỏ.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

*Pha động:* Hỗn hợp gồm 250 thể tích *methanol* (TT) có chứa 4,6 g/l *dung dịch tetrabutylamonium hydroxyd 40 %*, 375 thể tích *dung dịch dinatri hydrophosphat 0,05 M* và 375 thể tích *dung dịch natri dihydro phosphat 0,05 M*.

*Dung dịch thử:* Lấy 5 viên, cắt thành những mảnh nhỏ và hòa tan trong một lượng tối thiểu *ethanol 96 %* (TT), làm ấm nếu cần, pha loãng với *nước* để có dung dịch có nồng độ khoảng 0,5 % paracetamol, lọc.

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

*Dung dịch đối chiếu (2):* Chứa 0,0005 % 4-aminophenol và 0,0005 % paracetamol chuẩn trong pha động.

*Dung dịch đối chiếu (3):* Pha loãng dung dịch chứa 0,005 % 4'-cloroacetanilid trong *methanol* (TT) bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,000005 % 4'-cloroacetanilid.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm  $\times$  4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 $\mu$ m). Cột Zorbax Rx C8 là phù hợp.

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 50  $\mu$ l.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa 2 pic tương ứng với 4-aminophenol và paracetamol không nhỏ hơn 4,0.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian bằng 12 lần thời gian lưu của pic paracetamol.

*Yêu cầu:*

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn diện tích pic 4-aminophenol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Pic tương ứng với 4'-cloroacetanilid không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của

dung dịch đối chiếu (3) (10 ppm). Bất kỳ pic tạp nào khác không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %). Tổng diện tích các pic tạp chất khác không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,03 %).

**Định lượng**

**Viên đặt có chứa lượng paracetamol lớn hơn hoặc bằng 150 mg**

Lấy một viên, thêm 30 ml nước và 100 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT). Đun hồi lưu trong 1 h, để nguội, thêm 100 ml nước, 50 g nước đá, 50 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và 0,2 ml dung dịch feroin sulfat (TT).

Chuẩn độ bằng dung dịch amoni ceri sulfat 0,2 M (CĐ) cho đến khi xuất hiện màu vàng.

1 ml dung dịch amoni ceri sulfat 0,2 M (CĐ) tương ứng 15,12 mg paracetamol,  $C_9H_9NO_2$ .

Lặp lại phép thử trên bốn viên khác. Tính hàm lượng trung bình của một viên.

**Viên đặt có chứa lượng paracetamol lớn hơn 60 mg cho đến nhỏ hơn 150 mg**

Lấy một viên, thêm 10 ml nước và 30 ml dung dịch acid sulfuric 1M (TT). Đun hồi lưu trong 1 h, để nguội, thêm 40 ml nước, 40 g nước đá, 15 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và 0,1 ml dung dịch feroin sulfat (TT).

Chuẩn độ bằng dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CĐ) cho đến khi xuất hiện màu vàng.

1 ml dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CĐ) tương ứng với 7,56 mg paracetamol,  $C_9H_9NO_2$ .

Lặp lại phép thử trên bốn viên khác. Tính hàm lượng trung bình của một viên.

**Viên đặt có chứa lượng paracetamol nhỏ hơn hoặc bằng 60 mg**

Lấy một viên, thêm 10 ml nước và 30 ml dung dịch acid sulfuric 1M (TT). Đun hồi lưu trong 1 h, để nguội, thêm 40 ml nước, 40 g nước đá, 15 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và 0,1 ml dung dịch feroin sulfat (TT).

Chuẩn độ bằng dung dịch amoni ceri sulfat 0,025 M (CĐ) cho đến khi xuất hiện màu vàng.

1 ml dung dịch amoni ceri sulfat 0,025 M (CĐ) tương ứng với 1,89 mg paracetamol,  $C_9H_9NO_2$ .

Lặp lại phép thử trên bốn viên khác. Tính hàm lượng trung bình của một viên.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, nhiệt độ từ 4 °C đến 8 °C.

**Loại thuốc**

Giảm đau, hạ sốt.

**Hàm lượng thường dùng**

80 mg; 150 mg; 300 mg.

**VIÊN NÉN PARACETAMOL*****Tabellae Paracetamoli***

Là viên nén chứa paracetamol.

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

Hàm lượng paracetamol,  $C_9H_8NO_2$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g paracetamol với 20 ml acetone (TT), lọc, bay hơi dịch lọc đến khô, sấy cần ở 105 °C. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của paracetamol.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường hòa tan:** 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 5,8 (TT).

**Tốc độ quay:** 50 r/min.

**Thời gian:** 45 min.

**Cách tiến hành:** Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) để được dung dịch có nồng độ paracetamol khoảng 7,5 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 257 nm, mẫu trắng là dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT).

Tính hàm lượng paracetamol hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 715 là giá trị A (1 %, 1 cm) của paracetamol ở bước sóng 257 nm.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 75 % lượng paracetamol,  $C_9H_8NO_2$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

**Pha động:** Hỗn hợp gồm 250 thể tích methanol (TT) có chứa 4,6 g/L dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 40 % với 375 thể tích dung dịch dinatri hydrophosphat 0,05 M và 375 thể tích dung dịch natri dihydrophosphat 0,05 M.

**Dung dịch thử:** Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,2 g paracetamol vào bình định mức 10 ml, thêm 8 ml pha động, lắc siêu âm, thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc.

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

**Dung dịch đối chiếu (2):** Chứa 0,002 % 4-aminophenol (TT) và 0,002 % paracetamol chuẩn trong pha động.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Pha loãng dung dịch chứa 0,02 % 4'-cloroacetanilid (TT) trong methanol (TT) bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,00002 % 4'-cloroacetanilid.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm). Cột Zorbax Rx C8 là phù hợp.

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa 2 pic tương ứng với 4-aminophenol và paracetamol không nhỏ hơn 4,0.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian bằng 12 lần thời gian lưu của pic paracetamol.

**Yêu cầu:**

## TCVN I-3:2017

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn diện tích pic 4-aminophenol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Pic tương ứng với 4'-cloroacetanilid không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (10 ppm). Bất kỳ pic tạp nào khác không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %).

### Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,150 g paracetamol cho vào bình định mức 200 ml, thêm 50 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1*, thêm 100 ml *nước* và lắc kỹ 15 min. Thêm *nước* đến định mức, lắc đều. Lọc, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *nước*. Lấy chính xác 10 ml dung dịch này cho vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M*. Pha loãng với *nước* đến định mức. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 257 nm, cốc đo dày 1 cm. Dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M* làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 715 là giá trị A (1 %, 1 cm), ở bước sóng 257 nm.

### Bảo quản

Đề nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Giảm đau, hạ sốt.

### Hàm lượng thường dùng

300 mg, 500 mg.

**VIÊN SÙI PARACETAMOL*****Effervescentis tabellae Paracetamol***

Là viên nén sủi chứa paracetamol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu của viên sủi trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên sủi bọt" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong nước ấm, viên hòa tan và sủi bọt mạnh, tạo thành dung dịch hơi đục.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch trong phần Định lượng trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm. Phổ thu được phải có cực đại hấp thụ ở bước sóng 257 nm.

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

**Bản mỏng:** *Silica gel GF<sub>254</sub>*

**Dung môi khai triển:** *Toluen - acetone - chloroform (10 : 25 : 65)*

**Dung dịch thử:** Lấy một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g paracetamol, hòa tan vừa đủ với 100 ml *ethanol 96 % (TT)*.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Dung dịch có chứa 0,1 % paracetamol chuẩn trong *ethanol 96 % (TT)*.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 0,25 g *4'-chloroacetanilid (TT)* và 0,1 g paracetamol chuẩn trong vừa đủ 100 ml *ethanol 96 % (TT)*.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 40  $\mu$ l mỗi dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), dung dịch đối chiếu (2). Cho dung môi khai triển vào bình sắc ký không lót giấy và đặt ngay bản mỏng vừa chấm các dung dịch vào bình. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô hoàn toàn ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, kích thước, màu sắc với vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Phương pháp chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2) cho hai vết tách rõ ràng riêng biệt, vết tương ứng với *4'-chloroacetanilid* phải có giá trị  $R_f$  cao hơn.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

**Pha động:** Hỗn hợp gồm 250 thể tích *methanol (TT)* có chứa 4,6 g/l dung dịch *tetrabutylamonium hydroxyd 40 %*, 375 thể tích dung dịch *dinatri hydrophosphat 0,05 M* và 375 thể tích dung dịch *natri dihydrophosphat 0,05 M*.

**Dung dịch thử:** Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,2 g paracetamol vào bình định mức 10 ml, thêm 8 ml pha động, lắc siêu âm, thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc.

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

**Dung dịch đối chiếu (2):** Chứa 0,002 % *4-aminophenol (TT)* và 0,002 % paracetamol chuẩn trong pha động.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Pha loãng dung dịch chứa 0,02 % *4'-chloroacetanilid (TT)* trong *methanol (TT)* bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,00002 % *4'-chloroacetanilid*.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm  $\times$  4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5  $\mu$ m). Cột Zorbax Rx C8 là phù hợp.

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa 2 pic tương ứng với *4-aminophenol* và paracetamol không nhỏ hơn 4,0.



## TCVN I-3:2017

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian bằng 12 lần thời gian lưu của pic paracetamol.

### *Yêu cầu:*

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn diện tích pic 4-aminophenol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Pic tương ứng với 4'-cloroacetanilid không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (10 ppm). Bất kỳ pic tạp nào khác không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25%).

### **Định lượng**

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,150 g paracetamol cho vào bình định mức 200 ml, thêm từ từ 50 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* và chờ cho dung dịch hết sủi bọt, thêm 100 ml *nước*, lắc kỹ 15 min. Thêm *nước* đến định mức, lắc đều. Lọc, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *nước*. Lấy chính xác 10 ml dung dịch này cho vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M*. Pha loãng với *nước* đến định mức. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 257 nm, cốc đo dày 1 cm. Dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , theo A (1 %, 1cm). Lấy 715 là giá trị A (1 %, 1cm), ở bước sóng 257 nm.

### **Bảo quản**

Đặt nơi mát, trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Giảm đau, hạ sốt.

### **Hàm lượng thường dùng**

500 mg.

**VIÊN NÉN PARACETAMOL VÀ CAFEIN*****Tabellae Paracetamoli et Coffeini***

Là viên nén chứa paracetamol và cafein.

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

Hàm lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , và cafein,  $C_8H_{10}N_4O_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Trong phần Định lượng, thời gian lưu tương đối của các pic chính paracetamol và cafein so với pic chuẩn nội trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử và dung dịch chuẩn phải phù hợp với nhau.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường hòa tan:** 900 ml nước.

**Tốc độ quay:** 100 r/min.

**Thời gian:** 60 min.

**Pha động, dung dịch chuẩn nội, hỗn hợp dung môi, dung dịch chuẩn gốc, điều kiện sắc ký và cách tiến hành** thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.

**Dung dịch chuẩn:** Hút chính xác 20,0 ml dung dịch chuẩn gốc vào bình định mức 50 ml, thêm chính xác 3,0 ml dung dịch chuẩn nội và 20 ml nước, trộn đều, để yên khoảng 30 s. Pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến định mức, trộn đều. Dung dịch này sử dụng trong vòng 8 h.

**Dung dịch thử:** Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy một thể tích chính xác dịch lọc cho vào bình định mức 50 ml sao cho dung dịch thu được có nồng độ paracetamol 0,1 mg/ml và nồng độ cafein 0,1 J mg/ml, J được xác định ở dung dịch chuẩn gốc. Thêm chính xác 3,0 ml dung dịch chuẩn nội và 20 ml hỗn hợp dung môi, trộn đều, để yên khoảng 30 s. Pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến định mức, trộn đều.

Tính hàm lượng của paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , và cafein,  $C_8H_{10}N_4O_2$ , đã hòa tan trong mỗi viên từ tỷ số giữa diện tích pic paracetamol hoặc cafein và diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ paracetamol và cafein trong dung dịch chuẩn.

**Yêu cầu:** Không được ít hơn 75 % (Q) lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , và cafein,  $C_8H_{10}N_4O_2$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

**Định lượng**

**Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).**

**Pha động:** Nước - methanol - acid acetic băng (69 : 28 : 3), điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

**Dung dịch chuẩn nội:** Chuẩn bị dung dịch acid benzoic trong methanol (TT) có nồng độ khoảng 6 mg/ml.

**Hỗn hợp dung môi:** Methanol - acid acetic băng (95 : 5).

**Dung dịch chuẩn gốc:** Hòa tan chính xác một lượng paracetamol chuẩn và cafein chuẩn trong hỗn hợp dung môi để thu được dung dịch có nồng độ 0,25 mg/ml của paracetamol và 0,25 J mg/ml của cafein, J là tỷ lệ lượng ghi trên nhãn của cafein và lượng ghi trên nhãn của paracetamol trong viên.

**Dung dịch chuẩn:** Hút chính xác 20,0 ml dung dịch chuẩn gốc và 3,0 ml dung dịch chuẩn nội vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến định mức, trộn đều. Dung dịch thu được có nồng độ paracetamol khoảng 0,1 mg/ml và nồng độ cafein khoảng 0,1 J mg/ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 250 mg paracetamol vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 75 ml hỗn hợp dung môi, lắc trên máy lắc 30 min. Pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến định mức, trộn đều. Hút chính xác 2,0 ml dung dịch này và 3,0 ml dung dịch chuẩn nội vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến định mức, trộn đều.

**Điều kiện sắc ký:**

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

**TCVN 1-3:2017**

Nhiệt độ cột: 45 °C ± 1 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Hệ số đối xứng của pic tương ứng với paracetamol và cafein không được lớn hơn 1,2. Độ phân giải giữa pic tương ứng với paracetamol, cafein và pic chuẩn nội không được nhỏ hơn 1,4. Độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Thời gian lưu tương đối của paracetamol khoảng 0,3, của cafein khoảng 0,5 và của acid benzoic là 1,0.

Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và dựa vào hàm lượng C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> của paracetamol chuẩn và C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> của cafein chuẩn, tính hàm lượng paracetamol C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> và cafein, C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, có trong một đơn vị chế phẩm từ tỷ số giữa diện tích pic paracetamol hoặc cafein và diện tích pic chất chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ paracetamol và cafein trong dung dịch chuẩn.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín ở nhiệt độ từ 15 °C đến 30 °C.

**Loại thuốc**

Giảm đau, hạ sốt.

**Hàm lượng thường dùng**

200 mg paracetamol, 50 mg cafein.

500 mg paracetamol, 65 mg cafein.

**VIÊN NÉN PARACETAMOL VÀ CLORPHENIRAMIN*****Tabellae Paracetamoli et Chlorpheniramini***

Là viên nén chứa paracetamol và clorpheniramin maleat.

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

Hàm lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng clorpheniramin maleat,  $C_{10}H_{10}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

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

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml nước.

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:*

*Dung dịch thử:* Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Trộn 9,0 ml dịch lọc với 1,0 ml dung dịch acid phosphoric 1 %.

*Dung dịch chuẩn:* Tiến hành như mô tả trong mục Định lượng paracetamol và Định lượng clorpheniramin maleat. Pha loãng (nếu cần) với dung dịch acid phosphoric 0,1 % để thu được các dung dịch có nồng độ paracetamol và clorpheniramin maleat tương ứng với nồng độ paracetamol và clorpheniramin maleat trong dung dịch thử.

Xác định hàm lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$  và clorpheniramin maleat,  $C_{10}H_{10}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , bằng phương pháp sắc ký lỏng như phần Định lượng paracetamol và Định lượng clorpheniramin maleat.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 75 % lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , và clorpheniramin maleat,  $C_{10}H_{10}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

*Pha động:* Hỗn hợp gồm 250 thể tích methanol (TT) có chứa 4,6 g/l dung dịch tetrabutylamonii hydroxyd 40 %, 375 thể tích dung dịch dinatri hydrophosphat 0,05 M và 375 thể tích dung dịch natri dihydrophosphat 0,05 M.

*Dung dịch thử:* Cân chính xác một lượng bột thuốc tương đương với khoảng 0,2 g paracetamol vào bình định mức 10 ml, thêm 8 ml pha động, lắc siêu âm, thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc.

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

*Dung dịch đối chiếu (2):* Chứa 0,002 % 4-aminophenol (TT) và 0,002 % paracetamol chuẩn trong pha động.

*Dung dịch đối chiếu (3):* Pha loãng dung dịch chứa 0,02 % 4'-cloroacetanilid (TT) trong methanol (TT) bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,00002 % 4'-cloroacetanilid.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm). Cột Zorbax Rx C8 là phù hợp.

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa 2 pic tương ứng với 4-aminophenol và paracetamol không nhỏ hơn 4,0.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian bằng 12 lần thời gian lưu của pic paracetamol.

**Yêu cầu:**

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn diện tích pic 4-aminophenol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Pic tương ứng với 4'-chloroacetanilid không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (10 ppm). Bất kỳ pic tạp nào khác không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %).

**Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động, điều kiện sắc ký, cách tiến hành** như mô tả trong mục Định lượng clorpheniramin maleat.

**Dung dịch thử:** Lấy 1 viên nghiền thành bột mịn rồi chuyển vào bình định mức 250 ml, thêm 25 ml *methanol* (TT), siêu âm cho bột phân tán hoàn toàn, thêm 1 ml *acid phosphoric* (TT), pha loãng với nước vừa đủ đến vạch, trộn đều.

**Dung dịch chuẩn:** Tiến hành như mô tả trong mục Định lượng clorpheniramin maleat. Pha loãng (nếu cần) để có được nồng độ clorpheniramin maleat tương ứng với nồng độ clorpheniramin maleat trong dung dịch thử.

Tính hàm lượng clorpheniramin maleat,  $C_{19}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , trong một viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{19}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$  của clorpheniramin maleat chuẩn.

**Định lượng paracetamol**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Nước - *methanol* - *acid acetic* băng (79 : 20 : 1), điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác khoảng 50 mg paracetamol chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 4 ml *methanol* (TT), lắc cho tan hoàn toàn, pha loãng với dung dịch *acid phosphoric* 0,1 % đến định mức, trộn đều.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg paracetamol vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 7,5 ml *methanol* (TT), siêu âm cho bột phân tán hoàn toàn, thêm 0,5 ml *acid phosphoric* (TT), pha loãng với nước đến định mức, trộn đều. Hút 25,0 ml dịch lọc cho vào bình định mức 100 ml, pha loãng với nước đến định mức, trộn đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm  $\times$  4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5  $\mu$ m đến 10  $\mu$ m).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10  $\mu$ l.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic paracetamol không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , có trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_8H_9NO_2$  của paracetamol chuẩn.

**Định lượng clorpheniramin maleat**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hỗn hợp *methanol* - *nước* (60 : 40) có chứa 0,34 g *kali dihydrophosphat* (TT); 0,3 g *triethylamin hydrochlorid* (TT); 0,15 g *natri laurylsulfat* (TT) và 0,1 ml *acid phosphoric* (TT) trong mỗi 100 ml dung dịch, điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác và hòa tan trong *nước* một lượng *clorpheniramin maleat* chuẩn để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,8 mg/ml. Tiếp tục pha loãng dung dịch này bằng *dung dịch acid phosphoric* 0,1 % để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 8 µg/ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 2 mg *clorpheniramin maleat* vào bình định mức 250 ml, thêm 25 ml *methanol* (TT), siêu âm cho bột phân tán hoàn toàn, thêm 1 ml *acid phosphoric* (TT), pha loãng với *nước* vừa đủ đến vạch, trộn đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh silica liên kết với các nhóm phenyl (5 µm đến 10 µm).

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

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic *clorpheniramin maleat* không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng *clorpheniramin maleat*,  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , có trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$  của *clorpheniramin maleat* chuẩn.

Đối với viên phải thử độ đồng đều hàm lượng, lấy kết quả định lượng trung bình của 10 viên làm kết quả định lượng.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, ở nhiệt độ từ 15 °C đến 30 °C.

**Loại thuốc**

Thuốc giảm đau, kháng histamin.

**Hàm lượng thường dùng**

500 mg *paracetamol*; 4 mg hoặc 2 mg *clorpheniramin maleat*.



**VIÊN NÉN PARACETAMOL VÀ CODEIN PHOSPHAT****Tabellae Paracetamoli et Codeini phosphas**

Là viên nén chứa paracetamol và codein phosphat.

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

Hàm lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn

Hàm lượng codein phosphat hemihydrat,  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic paracetamol và pic codein phosphat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

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

*Bản mỏng:* Silica gel GF<sub>254</sub>.

*Dung môi khai triển:* Methanol - amoniac (49 : 1).

*Dung dịch thử:* Lấy một lượng bột viên tương ứng khoảng 12 mg codein phosphat cho vào bình chiết, thêm 5 ml nước, 1 ml amoniac (TT) và 5 ml methylen clorid (TT), lắc 1 min, để yên cho tách lớp, sử dụng lớp dung dịch dưới làm dung dịch thử.

*Dung dịch đối chiếu:* Pha dung dịch codein phosphat chuẩn và paracetamol chuẩn trong methylen clorid (TT) để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ codein phosphat và paracetamol trong dung dịch thử.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng, lấy bản mỏng ra, để khô tự nhiên và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí và kích thước tương ứng với hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

**Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Cách tiến hành:*

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Xác định hàm lượng paracetamol  $C_8H_9NO_2$  và codein phosphat hemihydrat  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  bằng phương pháp sắc ký lỏng như phần Định lượng, sử dụng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) để chuẩn bị dung dịch chuẩn gốc codein phosphat và để pha dung dịch chuẩn. Điều chỉnh nồng độ nếu cần bằng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 75 % (Q) lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , và codein phosphat hemihydrat,  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Dung dịch đệm:* Hòa tan 2,04 g kali dihydrophosphat (TT) trong khoảng 950 ml nước. Thêm 2 ml triethylamin (TT), điều chỉnh về pH 2,35 bằng acid phosphoric (TT), pha loãng với nước thành 1000 ml và trộn đều.

*Pha động:* Dung dịch đệm - methanol (TT) (92 : 8). Lọc và đuổi khí. Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

*Dung dịch chuẩn gốc codein phosphat:* Chuẩn bị dung dịch codein phosphat chuẩn trong pha động có nồng độ chính xác khoảng 0,3 mg/ml.



**Dung dịch chuẩn:** Chuyển 30 mg, cân chính xác, paracetamol chuẩn và 100,1 ml dung dịch chuẩn gốc codein phosphat, *J* là tỷ lệ lượng ghi trên nhãn (mg) của codein phosphat hemihydrat và lượng ghi trên nhãn của paracetamol (mg) trong một viên, vào bình định mức 100 ml. Pha loãng bằng pha động đến định mức.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 300 mg paracetamol vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 75 ml pha động, siêu âm trong 10 min. Pha loãng bằng pha động đến vạch và trộn đều. Lấy chính xác 5 ml dung dịch này cho vào bình định mức 50 ml. Pha loãng bằng pha động đến vạch và trộn đều.

**Điều kiện sắc ký:**

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

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 30 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Độ phân giải giữa pic paracetamol và pic codein phosphat không được nhỏ hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 % đối với pic paracetamol và 3,0 % đối với pic codein phosphat.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng paracetamol  $C_8H_9NO_2$ , và hàm lượng codein phosphat hemihydrat,  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ , có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_8H_9NO_2$  của paracetamol chuẩn, hàm lượng  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  của codein phosphat chuẩn.

**Độ đồng đều hàm lượng codein phosphat**

Chế phẩm có lượng codein phosphat dưới 60 mg trong một viên thì phải đạt yêu cầu về "Độ đồng đều hàm lượng" đối với codein phosphat (Phụ lục 11.2).

Tiến hành phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động, dung môi hòa tan, dung dịch chuẩn:** Như mô tả trong mục "Định lượng".

**Dung dịch thử:** Lấy 1 viên nghiền thành bột mịn rồi chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 75 ml pha động, siêu âm trong 10 min. Pha loãng bằng pha động đến vạch và lắc đều. Lọc, pha loãng dịch lọc bằng pha động để có nồng độ codein phosphat tương đương với nồng độ codein phosphat trong dung dịch chuẩn.

**Điều kiện sắc ký và cách tiến hành:** Như mô tả trong mục "Định lượng".

Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn và dựa vào hàm lượng  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  của codein phosphat chuẩn, tính hàm lượng codein phosphat hemihydrat  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  có trong viên.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng ở nhiệt độ 15 °C đến 30 °C.

**Loại thuốc**

Giảm đau, hạ sốt.

**Hàm lượng thường dùng**

300 mg paracetamol, 60 mg codein phosphat;

600 mg paracetamol, 60 mg codein phosphat;

500 mg paracetamol, 30 mg codein phosphat;

500 mg paracetamol, 15 mg codein phosphat.

**VIÊN NÉN PENICILIN V KALI*****Tabellae Phenoxymethylpenicillini Kalli***

Là viên nén chứa phenoxymethylpenicilin kali.

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

Hàm lượng phenoxymethylpenicilin,  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ , từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 80 mg phenoxymethylpenicilin với khoảng 200 ml nước trong bình định mức 250 ml, thêm nước đến định mức, trộn đều, lọc. Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được phải có cực đại ở các bước sóng 268 nm và 274 nm, cực tiểu ở bước sóng 272 nm.

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

C. Đốt 0,5 g bột viên, rồi nung đến gần tro màu trắng. Để nguội, thêm vào cân 5 ml dung dịch acid acetic 2 M (TT). Đun sôi, để nguội, lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng B của ion kali (Phụ lục 8.1).

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 1,5 % (Phụ lục 9.6).

(Dùng 0,5 g bột viên đã nghiền mịn, sấy 3 h trong chân không, ở 60 °C).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 6,0 (TT).

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ thích hợp (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở cực đại 268 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch phenoxymethylpenicilin kali chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan. Tính lượng phenoxymethylpenicilin,  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ , được hòa tan trong viên dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$  trong mẫu chuẩn.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 75 % (Q) lượng phenoxymethylpenicilin,  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

*Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).*

*Pha động:* Nước - acetonitril - acid acetic băng (650 : 350 : 5,75).

*Dung dịch phân giải:* Dung dịch có chứa 2,5 mg benzylpenicilin kali và 2,5 mg phenoxymethylpenicilin kali trong 1 ml, pha trong pha động.

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch phenoxymethylpenicilin kali chuẩn có nồng độ khoảng 2,5 mg/ml, pha trong pha động.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 400 000 đơn vị phenoxymethylpenicilin hòa trong pha động vừa đủ 100,0 ml, lắc kỹ trong 5 min, lọc.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (30 cm × 4 mm), được nhồi pha tĩnh C (3 μm đến 10 μm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

## TCVN I-3:2017

### *Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của pic benzylpenicilin khoảng 0,8 và của pic phenoxymethylpenicilin là 1,0. Hiệu năng của cột xác định trên pic phenoxymethylpenicilin không được ít hơn 1800 đĩa lý thuyết, hệ số phân giải giữa pic benzylpenicilin và pic phenoxymethylpenicilin không được nhỏ hơn 3,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic phenoxymethylpenicilin trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %. Có thể điều chỉnh tỷ lệ pha động để đạt các điều kiện trên.

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

Tính hàm lượng phenoxymethylpenicilin,  $C_{16}H_{18}N_2O_6S$ , trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{16}H_{18}N_2O_6S$  trong phenoxymethylpenicilin kali chuẩn.

### **Bảo quản**

Tránh ẩm và ánh sáng, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

### **Loại thuốc**

Kháng sinh.

### **Hàm lượng thường dùng**

200 000 đơn vị (IU); 400 000 đơn vị (IU).

**VIÊN NÉN PENICILIN V*****Tabellae Phenoxyethylpenicillini***

Là viên nén chứa phenoxymethylpenicilin.

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

Hàm lượng phenoxymethylpenicilin,  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ , từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với 80 mg phenoxymethylpenicilin với 5 ml *methanol* (TT) trong bình định mức 250 ml, thêm *nước* đến định mức, trộn đều, lọc. Phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dịch lọc phải có các cực đại ở các bước sóng 268 nm và 274 nm, cực tiểu ở bước sóng 272 nm.

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

**Nước**

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4).**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml *nước*.

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ thích hợp (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được ở cực đại 268 nm, trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch phenoxymethylpenicilin kali chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan. Tính lượng phenoxymethylpenicilin,  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ , được hòa tan trong viên dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$  trong phenoxymethylpenicilin kali chuẩn.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 75 % (Q) lượng phenoxymethylpenicilin,  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

*Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)*

*Pha động:* *Nước - acetonitril - acid acetic băng* (650 : 350 : 5,75).

*Dung dịch phân giải:* Dung dịch có chứa 2,5 mg benzylpenicilin kali và 2,5 mg phenoxymethylpenicilin kali trong 1 ml, pha trong pha động.

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch phenoxymethylpenicilin kali chuẩn có nồng độ khoảng 2,5 mg/ml, pha trong pha động.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 400 000 đơn vị phenoxymethylpenicilin hòa trong pha động vừa đủ 100,0 ml, lắc kỹ trong 5 min, lọc.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (30 cm x 4 mm), được nhồi pha tĩnh C (3  $\mu$ m đến 10  $\mu$ m).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10  $\mu$ l.

*Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của pic benzylpenicilin khoảng 0,8 và của pic phenoxymethylpenicilin là 1,0. Hiệu năng của cột xác định trên pic phenoxymethylpenicilin

## **TCVN I-3:2017**

không được nhỏ hơn 1800 đĩa lý thuyết, hệ số phân giải giữa pic benzylpenicilin và pic phenoxymethylpenicilin không được nhỏ hơn 3,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic phenoxymethylpenicilin trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %. Có thể điều chỉnh tỷ lệ pha động để đạt điều kiện trên.

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

Tính hàm lượng phenoxymethylpenicilin,  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ , trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{16}H_{18}N_2O_5S$  trong phenoxymethylpenicilin chuẩn.

### **Bảo quản**

Tránh ẩm và ánh sáng, để ở nhiệt độ không quá 30 °C.

### **Loại thuốc**

Kháng sinh.

### **Hàm lượng thường dùng**

200 000 đơn vị (IU); 400 000 đơn vị (IU).

**VIÊN NÉN PHENOBARBITAL****Tabellae Phenobarbitali**

Viên nén Gardenal, Luminal

Là viên nén chứa phenobarbital.

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

Hàm lượng phenobarbital,  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.**Định tính**A. Lấy một lượng bột viên tương ứng khoảng 60 mg phenobarbital lắc với 50 ml *cloroform* (TT) và lọc. Bóc hơi dịch lọc đến khô rồi sấy khô ở 105 °C trong 2 h. Phổ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần phải phù hợp với phổ hồng ngoại của phenobarbital chuẩn.

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

**Độ hòa tan**

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc đến nồng độ thích hợp bằng đệm borat pH 9,6 (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 240 nm. So sánh với dung dịch chuẩn có nồng độ phenobarbital tương đương dung dịch thử pha trong cùng dung môi. Tính hàm lượng phenobarbital hòa tan dựa vào các độ hấp thụ đo được và nồng độ phenobarbital trong dung dịch chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng phenobarbital so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm pH 4,5: Hòa tan 6,6 g *natri acetat* (TT) và 3,0 ml *acid acetic băng* (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH  $4,5 \pm 0,1$  bằng *acid acetic băng* (TT).Pha động: Dung dịch đệm pH 4,5 - *methanol* (3 : 2).Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan cafein chuẩn trong hỗn hợp đồng thể tích *methanol* (TT) và dung dịch đệm

pH 4,5 để có nồng độ cafein khoảng 125 µg/ml.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng chính xác khoảng 20,0 mg phenobarbital chuẩn trong 15,0 ml dung dịch chuẩn nội, lắc siêu âm nếu cần, lọc.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg phenobarbital, thêm 15,0 ml dung dịch chuẩn nội, lắc siêu âm trong 15 min, lọc.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm x 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm đến 10 µm).

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic phenobarbital và chất chuẩn nội không được nhỏ hơn 1,2; hệ số đối xứng của pic phenobarbital và pic chuẩn nội không được lớn hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ các lần

## **TCVN I-3:2017**

tiêm lặp lại không được quá 2,0 %. Thời gian lưu tương đối của cafein khoảng 0,6 và của phenobarbital là 1,0. Có thể điều chỉnh tỷ lệ pha động để đạt điều kiện trên.

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

Tính hàm lượng phenobarbital,  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ , trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  trong phenobarbital chuẩn.

### **Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Chống co giật và an thần, gây ngủ.

### **Hàm lượng thường dùng**

10 mg, 50 mg, 100 mg.

**VIÊN NÉN PHENYTOIN*****Tabellae Phenytoini***

Là viên nén hay viên nén bao phim chứa phenytoin natri.

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

Hàm lượng phenytoin natri,  $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g phenytoin natri, thêm 10 ml nước (TT), lắc trong 10 min, lọc (dịch lọc A). Lấy 2 ml dịch lọc A, thêm vài giọt dung dịch thủy ngân (II) clorid 5 % (TT), xuất hiện tủa trắng không tan trong dung dịch amoniac 10 % (TT).

B. Lấy 0,5 ml dịch lọc A, cho bay hơi đến khô. Cân thu được cho phản ứng ngọn lửa của ion natri (Phụ lục 8.1).

C. Trong phần Tạp chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) về vị trí, màu sắc và kích thước.

**Tạp chất liên quan**

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

*Bản mỏng. Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Propan-2-ol - cloroform - amoniac 13,5 M (45 : 45 : 10).*

*Dung dịch thử (1):* Lắc kỹ một lượng bột viên chứa 0,2 g phenytoin natri với 5 ml methanol (TT) làm ẩm trên cách thủy, lắc và lọc. Sử dụng dịch lọc.

*Dung dịch thử (2):* Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml với methanol (TT).

*Dung dịch đối chiếu (1):* Pha loãng 1 ml dung dịch thử (2) thành 20 ml với methanol (TT).

*Dung dịch đối chiếu (2):* Dung dịch benzophenon chuẩn 0,020 % trong methanol (TT).

*Dung dịch đối chiếu (3):* Dung dịch phenytoin natri chuẩn 0,4 % trong methanol (TT).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên, làm khô các vết bằng luồng không khí lạnh trong 2 min. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, sấy khô ở 80 °C trong 5 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào tương ứng với benzophenon không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %) và bất kỳ vết phụ nào khác không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 500 ml nước.

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc ở bước sóng 258 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch phenytoin natri chuẩn có nồng độ chính xác khoảng 0,2 mg/ml. Tính hàm lượng phenytoin natri,  $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$ , đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ  $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$  của dung dịch chuẩn.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 75 % (Q) lượng phenytoin natri so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

Cân 20 viên (đã loại bỏ lớp vỏ bao, nếu là viên bao), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,3 g phenytoin natri vào bình gạn, thêm 25 ml nước (TT), lắc trong 10 min. Thêm 50 ml ether (TT) và 10 giọt dung dịch xanh bromophenol



## TCVN I-3:2017

*(TT)*. Chuẩn độ bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ), lắc mạnh, cho đến khi lớp nước có màu xám lam. Chuyển lớp nước vào bình nón nút mài, rửa lớp ether với 5 ml nước. Gộp dịch rửa vào lớp nước trong bình nón, thêm 20 ml ether (TT), tiếp tục chuẩn độ với dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ), lắc mạnh, cho đến khi lớp nước có màu lục nhạt.

1 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 27,43 mg  $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$ .

### **Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Chống động kinh.

### **Hàm lượng thường dùng**

50 mg; 100 mg.

**VIÊN NÉN PHTHALYLSULFATHIAZOL****Tabellae Phthalylsulfathiazoli**

Là viên nén chứa phthalylsulfathiazol.

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

Hàm lượng phthalylsulfathiazol,  $C_{17}H_{13}N_3O_6S_2$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với hàm lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Chiết một lượng bột viên tương ứng với 1,5 g phthalylsulfathiazol với 60 ml acetone (TT) nóng, lọc và bốc hơi dịch lọc đến khô. Sấy cần ở 105 °C, dùng cân thu được để thử các phản ứng sau:

A. Cân thu được phải cho phản ứng D quy định trong phần định tính của chuyên luận "Phthalylsulfathiazol".

B. Lấy 1 g cần, thêm 8,5 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), đun sôi dưới sinh hàn hồi lưu trong 30 min. Để nguội và thêm 17,5 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT). Lắc kỹ và lọc. Trung hòa dịch lọc bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Lọc, rửa tủa bằng nước. Kết tinh lại bằng nước và sấy các tinh thể thu được ở 100 °C đến 105 °C. Hòa tan 10 mg tinh thể trong 200 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), 2 ml dung dịch thu được cho phản ứng định tính của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1) với tủa vàng hình thành.

C. Lấy 10 mg cần, thêm 20 mg phenol (TT) và 3 giọt acid sulfuric đậm đặc (TT), đun đến khi hỗn hợp có màu nâu. Để nguội, thêm 20 ml nước và kiểm hóa bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), có màu hồng xuất hiện (phản ứng phân biệt với sucinylsulfathiazol).

**Sulfathiazol**

Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với 7,5 mg phthalylsulfathiazol trong một hỗn hợp gồm 25 ml ethanol 96 % (TT), 6 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và 3,5 ml nước đã được làm lạnh trước đến 15 °C rồi lọc. Làm lạnh ngay dịch lọc trong nước đá và thêm vào dịch lọc 1 ml dung dịch natri nitrit 0,25 %, trộn đều và để yên trong 3 min. Thêm 2,5 ml dung dịch acid sulfamic 4 %, để yên tiếp trong 5 min. Thêm 1 ml dung dịch N-(1-naphthyl) ethylendiamin dihydrochlorid 0,4 % và pha loãng đến vừa đủ 50 ml với nước. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở 550 nm không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị đồng thời, trong cùng điều kiện như sau: Dùng một hỗn hợp gồm 25 ml ethanol 96 % (TT), 2 ml nước, 6 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và 1,5 ml dung dịch được chuẩn bị bằng cách hòa tan 10 mg sulfathiazol và 0,5 ml acid hydrochloric đậm đặc (TT) trong nước vừa đủ 100 ml. Làm lạnh ngay hỗn hợp thu được trong nước đá, thêm vào hỗn hợp 1 ml dung dịch natri nitrit 0,25 %, trộn đều và để yên trong 3 min. Tiến hành như trên, bắt đầu từ "Thêm 2,5 ml dung dịch acid sulfamic 4 % ..."

**Định lượng**

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g phthalylsulfathiazol, cho vào một bình cầu nhỏ, thêm 20 ml acid hydrochloric đậm đặc (TT) và 10 ml nước rồi đun sôi dưới ống sinh hàn hồi lưu trong 1 h. Dùng 20 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) chuyển toàn bộ lượng chất lỏng trong bình thủy phân sang một cốc dung tích 200 ml. Tiến hành chuẩn độ bằng nitrit (Phụ lục 10.4).

1 ml dung dịch natri nitrit 0,1 M (CE) tương đương với 40,34 mg  $C_{17}H_{13}N_3O_6S_2$ .

**Bảo quản**

Đựng trong chai lọ nút kín. Để nơi khô, mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Kháng khuẩn.

**Hàm lượng thường dùng**

500 mg.



**VIÊN NÉN PHYTOMENADION****Tabellae Phytomenadioni**

Là viên nén nhai hay ngậm chứa phytomenadion.

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

Hàm lượng phytomenadion,  $C_{21}H_{46}O_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Lắc một lượng bột viên tương ứng với 50 mg phytomenadion với 50 ml *ethanol* (TT), khoảng 1 h, để lắng. Lấy 5 ml dịch trong cho vào bình định mức 50 ml, thêm *ethanol* (TT) đến định mức, lắc đều (dung dịch A). Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch A trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm, phải có cực đại ở bước sóng 328 nm và cực tiểu ở bước sóng 292 nm.

Tiếp tục pha loãng một thể tích thích hợp dung dịch A với lượng *ethanol* (TT) vừa đủ để được dung dịch phytomenadion 0,001 %. Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm, phải có cực đại ở các bước sóng 245 nm, 249 nm, 263 nm và 271 nm, cực tiểu ở các bước sóng 256 nm và 266 nm.

**Độ rã**

Yêu cầu về độ rã không áp dụng cho viên nén phytomenadion.

**Menadion**

Không được quá 1,0 %

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

Dung môi khai triển: *Methanol - ether - cyclohexan* (1 : 20 : 80).

*Dung dịch thử:* Phân tán một lượng bột viên tương ứng với 50 mg phytomenadion trong 5 ml *ethanol* (TT) bằng cách lắc siêu âm khoảng 5 min, thêm 15 ml 2,2,4-*trimethylpentan* (TT), lắc khoảng 1 min, ly tâm và lấy lớp dung dịch trong ở trên.

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch 0,0025 % menadion trong 2,2,4-*trimethylpentan* (TT).

*Cách tiến hành:* Chấm 50 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc ký ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất cứ vết phụ nào tương ứng với vết của menadion không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hỗn hợp nước - *ethanol* 96 % (5 : 95).

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch phytomenadion chuẩn 0,01 % trong pha động.

*Dung dịch thử:* Lấy 20 viên, loại bỏ lớp bao (nếu cần), cân tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg phytomenadion, thêm 5 ml *dung dịch amoniac 0,5 M* (TT), lắc siêu âm khoảng 5 min. Thêm 90 ml *ethanol* 96 % (TT), lắc siêu âm khoảng 10 min, lắc cơ học khoảng 10 min và thêm *ethanol* 96 % (TT) vừa đủ 100,0 ml, ly tâm và lấy lớp dung dịch trong ở trên.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (20 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2 %.

## **TCVN I-3:2017**

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

Tính hàm lượng phytonenadion,  $C_{31}H_{46}O_2$ , có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{31}H_{46}O_2$  của phytonenadion chuẩn.

### **Bảo quản**

Đựng trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Vitamin (nhóm K).

### **Hàm lượng thường dùng**

2 mg, 5 mg, 10 mg.

**NANG PIRACETAM**  
*Capsulae Piracetami*

Là nang cứng có chứa piracetam.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng piracetam,  $C_8H_{10}N_2O_2$ , từ 93,0 % đến 107,0 % so với hàm lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic piracetam trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Lấy một lượng bột chế phẩm đã nghiền mịn tương ứng khoảng 0,5 g piracetam lắc kỹ với 10 ml nước, lọc. Lấy 2 ml dịch lọc thêm 1 giọt dung dịch kali permanganat 5 % (TT). Sau đó thêm dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT) sẽ có màu tím chuyển sang xanh da trời và cuối cùng là màu xanh lá cây.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Methanol - nước (10 : 90).*

*Dung dịch thử:* Cân thuốc trong 20 nang, tính khối lượng trung bình của thuốc trong một nang, trộn đều rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột chế phẩm tương ứng khoảng 0,1 g piracetam hòa tan trong pha động vừa đủ 100 ml, lắc kỹ và lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc pha loãng đến 50,0 ml bằng pha động, trộn đều.

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 100 mg piracetam chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 60 ml pha động, lắc siêu âm để hòa tan, thêm pha động đến định mức, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch trên thành 50,0 ml bằng pha động, lắc đều.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4,8 mm) được nhồi pha tinh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Hiệu năng của cột xác định trên pic piracetam không được nhỏ hơn 2000 đĩa lý thuyết.

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

Tính hàm lượng piracetam,  $C_8H_{10}N_2O_2$ , trong nang dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_8H_{10}N_2O_2$  của piracetam chuẩn.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc hưng trí (cải thiện chuyển hóa của tế bào thần kinh).

**Hàm lượng thường dùng**

200 mg và 400 mg.



**NANG PIROXICAM**  
*Capsulae Piroxicami*

Là nang cứng chứa piroxicam.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng piroxicam,  $C_{15}H_{13}N_2O_4S$ , từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong phần Tạp chất liên quan, vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải có vị trí và màu sắc tương ứng với vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic piroxicam thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu giỏ quay.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:*

*Dung dịch thử:* Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) (nếu cần) để được dung dịch có nồng độ khoảng 10 µg/ml.

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 10 mg piroxicam chuẩn cho vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml methanol (TT) để hòa tan, pha loãng bằng nước cất đến vạch, lắc đều. Lấy chính xác 10 ml dung dịch này cho vào bình định mức 100 ml khác, pha loãng bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) đến vạch, lắc đều.

Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử và chuẩn ở bước sóng 242 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm. Dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tính lượng piroxicam hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{15}H_{13}N_2O_4S$  trong piroxicam chuẩn. Có thể lấy A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 242 nm là 352 để tính hàm lượng chất giải phóng được.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 70 % (Q) piroxicam,  $C_{15}H_{13}N_2O_4S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan sau 45 min.

*Ghi chú:* Nếu vỏ nang ảnh hưởng đến kết quả phân tích, lấy hết bột thuốc trong 6 nang và hòa tan vỏ nang rỗng trong thể tích môi trường hòa tan đã qui định. Tiến hành thử như trên và tính hệ số hiệu chỉnh. Hệ số hiệu chỉnh không được lớn hơn 25 % hàm lượng ghi trên nhãn.

**2-Pyridylamin**

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

*Bản mỏng:* Silica gel GF<sub>254</sub>.

*Dung môi khai triển:* Diethylamin - dicloromethan (1 : 8).

*Dung dịch thử:* Cân một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 80 mg piroxicam, lắc kỹ với 25 ml dicloromethan (TT), lọc và làm bay hơi dịch lọc tới khô bằng máy cát quay. Hòa tan cân trong 2 ml dicloromethan (TT).

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch 2-pyridylamin 0,010 % trong dicloromethan (TT).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, bất kỳ vết nào tương ứng với 2-pyridylamin phải không được có màu đậm hơn vết có được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,25 %).



## TCVN I-3:2017

### Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel GF<sub>254</sub>*.

Dung môi khai triển: *Toluen - acid acetic (90 : 10)*.

Dung dịch thử (1): Hòa tan một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 80 mg piroxicam trong 25 ml *dichloromethan (TT)*, lọc và làm bay hơi dịch lọc tới khô bằng máy cất quay. Hòa tan cặn trong 2 ml *dichloromethan (TT)*.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 20 ml với *dichloromethan (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch piroxicam chuẩn 0,20 % trong *dichloromethan (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2 ml dung dịch thử (2) thành 50 ml với *dichloromethan (TT)*.

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 7,5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết nào ngoài vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) phải không được có màu đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %). Bỏ qua vết nằm trên đường xuất phát.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol - dung dịch đệm (60 : 40)*.

Dung dịch đệm: Trộn dung dịch (1) chứa 5,35 g *dinatri hydrophosphat (TT)* trong 100 ml nước vào dung dịch (2) chứa 7,72 g *acid citric (TT)* trong 400 ml nước, sau đó pha loãng bằng nước thành 1000 ml.

Dung dịch thử: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng khoảng 10 mg piroxicam vào bình định mức 200 ml, thêm 150 ml dung dịch *acid hydrochloric 0,01 M trong methanol (TT)*, siêu âm 30 min, làm nguội, thêm đến định mức với cùng dung môi, trộn đều và lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng piroxicam chuẩn trong dung dịch *acid hydrochloric 0,01 M trong methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ 0,005 %.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm  $\times$  3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (10  $\mu$ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 242 nm.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Cách tiến hành: Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng piroxicam,  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ , có trong nang dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$  của piroxicam chuẩn.

### Bảo quản

Trong lọ nút kín hoặc ép vỉ bầm, để nơi mát, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Thuốc kháng viêm không steroid.

### Hàm lượng thường dùng

10 mg, 20 mg.

**VIÊN NÉN PIROXICAM*****Tabellae Piroxicami***

Là viên nén chứa piroxicam. Viên có thể được bao phim hoặc bao đường.

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

Hàm lượng piroxicam,  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ , từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong phần thử Tạp chất liên quan, vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải có vị trí và màu sắc tương ứng với vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

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

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:* Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc và pha loãng dịch lọc với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) để được dung dịch có nồng độ khoảng 10 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 242 nm, dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng piroxicam,  $C_{15}H_{13}N_3O_4S$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 352 là giá trị A (1 %, 1cm) ở bước sóng 242 nm.

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

**2-Pyridylamin**

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

*Bản mỏng:* Silica gel GF<sub>254</sub>.

*Dung môi khai triển:* Diethylamin - dicloromethan (1 : 8).

*Dung dịch thử:* Cân một lượng bột viên tương ứng với 80 mg piroxicam, lắc kỹ với 25 ml dicloromethan (TT), lọc và làm bay hơi dịch lọc tới khô bằng máy cát quay. Hòa tan cân trong 2 ml dicloromethan (TT).

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch 2-pyridylamin 0,010 % trong dicloromethan (TT).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, bất kỳ vết nào tương ứng với 2-pyridylamin phải không được có màu đậm hơn vết có được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,25 %).

**Tạp chất liên quan**

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

*Bản mỏng:* Silica gel GF<sub>254</sub>.

*Dung môi khai triển:* Toluene - acid acetic (90 : 10).

*Dung dịch thử (1):* Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với 80 mg piroxicam trong 25 ml dicloromethan (TT), lọc và làm bay hơi dịch lọc tới khô bằng máy cát quay. Hòa tan cân trong 2 ml dicloromethan (TT).

*Dung dịch thử (2):* Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 20 ml với dicloromethan (TT).

*Dung dịch đối chiếu (1):* Dung dịch piroxicam chuẩn 0,20 % trong dicloromethan (TT).

*Dung dịch đối chiếu (2):* Pha loãng 2 ml dung dịch thử (2) thành 50 ml với dicloromethan (TT).

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 7,5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết nào ngoài vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) phải không được có màu đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %). Bỏ qua vết nằm trên đường xuất phát.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Methanol - dung dịch đệm (60 : 40).

**Dung dịch đệm:** Trộn dung dịch (1) chứa 5,35 g *đinatri hydrophosphat (TT)* trong 100 ml nước vào dung dịch (2) chứa 7,72 g *acid citric (TT)* trong 400 ml nước, sau đó pha loãng bằng nước thành 1000 ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng khoảng 10 mg piroxicam vào bình định mức 200 ml, thêm 150 ml dung dịch *acid hydrochloric 0,01 M trong methanol (TT)*, siêu âm 30 min, làm nguội, thêm đến định mức với cùng dung môi, trộn đều và lọc.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng piroxicam chuẩn trong dung dịch *acid hydrochloric 0,01 M trong methanol (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ 0,005 %.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (30 cm  $\times$  3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (10  $\mu$ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 242 nm.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

**Cách tiến hành:** Tiêm lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng piroxicam,  $C_{15}H_{13}N_2O_4S$ , có trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{15}H_{13}N_2O_4S$  của piroxicam chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc kháng viêm không steroid.

**Hàm lượng thường dùng**

10 mg, 20 mg.

## DUNG DỊCH POVIDON IOD

### *Solutio Povidoni Iodini*

Dung dịch povidon iod là dung dịch thuốc dùng ngoài chứa povidon iod.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Dung dịch thuốc" (Phụ lục 1.3) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng iod, I, từ 0,85 % đến 1,20 % (k/tt).

#### Tính chất

Chất lỏng màu nâu thẫm.

#### Định tính

A. Pha loãng 1 ml chế phẩm với nước thành 20 ml. Lấy 1 ml dung dịch vừa pha loãng, thêm vào đó 1 ml dung dịch hỗn hợp gồm 1 ml *hỗ tinh bột* (TT) và 9 ml nước, dung dịch có màu xanh thẫm.

B. Chuyển 10 ml chế phẩm vào bình nón 50 ml và phủ lên miệng bình miếng giấy lọc đã được tẩm 0,05 ml *hỗ tinh bột* (TT), giấy lọc không chuyển màu xanh trong 60 s.

C. Pha loãng 20 ml chế phẩm với nước thành 100 ml. Lấy 10 ml dung dịch này và thêm vào đó từng giọt dung dịch *natri thiosulfat 0,1 M* cho đến khi dung dịch mất màu của iod, để 5 ml cho thử nghiệm D. Lấy 5 ml dung dịch, thêm vào 10 ml dung dịch *acid hydrochloric 1 M* (TT) và 5 ml dung dịch *kali dicromat 7,0 %*, xuất hiện tủa màu đỏ.

D. Lấy 5 ml dung dịch ở thử nghiệm C để lại, thêm 2 ml dung dịch *amonit cobalthiocyanat* (được chuẩn bị bằng cách hòa tan 3,75 g *cobalt nitrat* (TT) và 15 g *amonit thiocyanat* (TT) trong nước rồi thêm nước vừa đủ 100 ml, dung dịch pha dùng trong ngày) vừa mới acid hóa bằng dung dịch *acid hydrochloric 5 M* (TT), dung dịch có tủa màu xanh.

#### pH

Từ 1,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

#### Iodid

Không quá 0,6 % khi tiến hành theo phương pháp sau:

Pha loãng 5 ml dung dịch chế phẩm với nước thành 100 ml và thêm *natri metabisulfit* (TT) cho đến khi màu của iod biến mất. Thêm 25 ml dung dịch *bạc nitrat 0,1 N* (CE), 10 ml *acid nitric* (TT) và 5 ml dung dịch *sắt (III) amonit sulfat 10 %* (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch *amonit thiocyanat 0,1 N* (CE). Tiến hành song song mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch *bạc nitrat 0,1 N* (CE) tương đương với 12,69 mg iod toàn phần.

Tính hàm lượng phần trăm iod toàn phần và trừ cho hàm lượng phần trăm của iod đã được xác định trong phần định lượng để thu được hàm lượng phần trăm của iodid.

#### Định lượng

Lấy 10,0 ml chế phẩm, thêm 10 ml dung dịch *acid hydrochloric 0,1 M* (TT) và thêm nước vừa đủ 150 ml, chuẩn độ bằng dung dịch *natri thiosulfat 0,02 M* (CE). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch *natri thiosulfat 0,02 M* (CE) tương đương với 2,538 mg iod, I.

#### Bảo quản

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

#### Loại thuốc

Thuốc bôi ngoài da chống nhiễm khuẩn.

#### Hàm lượng thường dùng

Dung dịch 10 %.



**VIÊN NÉN PRAZIQUANTEL*****Tabellae Praziquantell***

Là viên nén chứa praziquantel.

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

Hàm lượng praziquantel,  $C_{19}H_{24}N_2O_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Dung dịch chế phẩm trong phần thử độ hòa tan phải có phổ hấp thụ từ ngoại tương ứng với phổ của dung dịch praziquantel chuẩn và phải có một cực đại hấp thụ tại bước sóng  $263 \text{ nm} \pm 1 \text{ nm}$ .

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

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường hòa tan:** 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) có chứa 2 mg natri lauryl sulfat (TT) trong 1 ml.

**Tốc độ quay:** 50 r/min.

**Thời gian:** 60 min.

**Cách tiến hành:** Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu, pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại  $263 \text{ nm} \pm 1 \text{ nm}$ , cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch praziquantel chuẩn 0,06 % trong môi trường hòa tan. Tính lượng praziquantel,  $C_{19}H_{24}N_2O_2$ , hòa tan dựa vào các độ hấp thụ đo được và nồng độ  $C_{19}H_{24}N_2O_2$  trong dung dịch chuẩn.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 75 % (Q) lượng praziquantel so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Acetonitril - nước (60 : 40), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng chính xác praziquantel chuẩn trong pha động để được dung dịch có nồng độ 0,18 mg/ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,15 g praziquantel cho vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm 5 min, thêm pha động đến định mức, lắc đều. Lọc. Pha loãng 3,0 ml dịch lọc thu được thành 25 ml bằng pha động, lắc đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng không được lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trên sắc ký đồ của các lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,0 %.

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

Tính hàm lượng praziquantel,  $C_{19}H_{24}N_2O_2$ , trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{19}H_{24}N_2O_2$  của praziquantel chuẩn.

**TCVN I-3:2017**

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc diệt giun sán.

**Hàm lượng thường dùng**

600 mg.

**VIÊN NÉN PREDNISOLON****Tabellae Prednisoloni**

Là viên nén chứa prednisolon.

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

Hàm lượng của prednisolon,  $C_{21}H_{28}O_5$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lắc một lượng bột viên với acetone (TT), lọc và bay hơi dịch lọc đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ đối chiếu của prednisolon.

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

**Bản mỏng:** Kieselguhr G được xử lý bằng cách đặt bản mỏng khô vào bình có chứa hỗn hợp formamid - acetone (1 : 9). Để dung môi chạy hết chiều dài bản mỏng, lấy bản mỏng ra và để bay hơi hết dung môi. Sử dụng bản mỏng trong vòng 2 h.

**Dung môi khai triển:** Cloroform.

**Dung môi hòa tan:** Cloroform - methanol (9 : 1).

**Dung dịch thử:** Lấy 25 mg cặn thu được ở phép thử A hòa tan trong 10 ml dung môi hòa tan.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 25 mg prednisolon chuẩn trong 10 ml dung môi hòa tan.

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

**Cách tiến hành:**

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cũng chiều chạy dung môi như khi xử lý bản mỏng đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và sấy bản mỏng 15 min ở 120 °C, phun lên bản mỏng nồng dung dịch acid sulfuric trong ethanol (TT). Sấy tiếp bản mỏng ở 120 °C thêm 10 min. Để nguội. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu sắc dưới ánh sáng ban ngày, huỳnh quang dưới ánh sáng tử ngoại ở 365 nm, và kích thước với vết chính thu được từ dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) chỉ cho 1 vết.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Trong bình định mức 1000 ml, trộn 220 ml tetrahydrofuran (TT) với 700 ml nước, trộn đều cẩn thận và để cho cân bằng. Pha loãng thành 1000,0 ml bằng nước và trộn đều.

**Dung dịch thử:** Lắc một lượng bột viên tương ứng 10 mg prednisolon với 25 ml methanol (TT) trong 10 min và lắc siêu âm trong 2 min. Lọc và rửa phễu lọc 2 lần, mỗi lần bằng 10 ml methanol (TT). Tập trung dịch lọc và dịch rửa, bốc hơi đến khô bằng cất quay trong cách thủy âm. Hòa tan cặn thu được trong 10 ml tetrahydrofuran (TT) và pha loãng thành 20,0 ml bằng nước.

**Dung dịch đối chiếu:** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung dịch tetrahydrofuran 50 % (tt/tt).

**Dung dịch phân giải:** Hòa tan 2 mg prednisolon chuẩn và 2 mg hydrocortison chuẩn trong pha động để được 100,0 ml.

**Mẫu trắng:** Dung dịch tetrahydrofuran 50 % (tt/tt).

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm x 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5  $\mu$ m), Cột Alltima C18 là thích hợp.

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

**Cách tiến hành:**

Cân bằng cột bằng pha động khoảng 30 min.

Tiêm dung dịch phân giải. Khi sắc ký đồ ghi được trong điều kiện trên thì thời gian lưu của prednisolon khoảng 14 min và của hydrocortison khoảng 15,5 min. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic



prednisolon và pic hydrocortison ít nhất là 2,2. Nếu cần thiết, có thể điều chỉnh tỉ lệ của tetrahydrofuran trong pha động.

Tiêm lần lượt theo thứ tự mẫu trắng, dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Tiến hành sắc ký trong khoảng thời gian gấp 4,5 lần thời gian lưu của pic chính. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (1 %). Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (3 %). Bỏ qua các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 0,05 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu và các pic có thời gian lưu là 3 min hoặc nhỏ hơn.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường hòa tan:** 900 ml nước.

**Tốc độ quay:** 50 r/min.

**Thời gian:** 45 min.

**Cách tiến hành:** Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc.

Tiến hành xác định lượng prednisolon hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động, điều kiện sắc ký** như mô tả ở phần Định lượng. So sánh với dung dịch chuẩn prednisolon pha trong nước có nồng độ tương đương, có thể dùng một lượng nhỏ *methanol* (TT) (không quá 5 % thể tích) để hòa tan chuẩn trước khi hòa loãng với nước.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 75 % lượng prednisolon,  $C_{21}H_{28}O_5$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** *Methanol* - nước (58 : 42).

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch chứa 0,005 % prednisolon chuẩn và 0,0075 % dexamethason chuẩn (nội chuẩn) trong hỗn hợp *methanol* - nước (58 : 42).

**Dung dịch thử (1):** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 5 mg prednisolon vào bình định mức 100 ml, thêm 58 ml *methanol* (TT) lắc trong 10 min, thêm nước đến định mức, lắc đều, lọc.

**Dung dịch thử (2):** Tiến hành như dung dịch thử (1) nhưng thêm 10 ml dung dịch dexamethason 0,075 % trong *methanol* (TT) (nội chuẩn) và 48 ml *methanol* (TT).

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (20 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh C (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa hai pic prednisolon và dexamethason phải lớn hơn 2,5. Số đĩa lý thuyết tính trên pic prednisolon, phải lớn hơn 15000 /m.

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

Tính hàm lượng prednisolon,  $C_{21}H_{28}O_5$ , có trong viên dựa vào tỷ lệ diện tích pic prednisolon và dexamethason thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử (2) và hàm lượng  $C_{21}H_{28}O_5$  của prednisolon chuẩn.

**Bảo quản**

Trong lọ kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Corticosteroid.

**Hàm lượng thường dùng**

5 mg.

**VIÊN NÉN PRIMAQUIN DIPHOSPHAT*****Tabellae Primaquini diphosphas***

Là viên nén chứa primaquin diphosphat.

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

Hàm lượng primaquin diphosphat,  $C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với 10 mg primaquin diphosphat với 5 ml nước, lọc. Thêm vào dịch lọc thu được 1 ml dung dịch *ceri amoni sulfat 5 % trong acid nitric loãng*, dung dịch có màu tím đậm.

B. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với 50 mg primaquin diphosphat với 5 ml nước, lọc. Thêm vào dịch lọc thu được 2 ml dung dịch *natri hydroxyd 1 M (TT)*, lọc. Trung tính hóa dịch lọc bằng dung dịch *acid nitric loãng (TT)*, dung dịch thu được cho phản ứng đặc trưng của phosphat (Phụ lục 8.1).

C. Lắc kỹ một lượng bột viên với dung dịch *acid hydrochloric 0,01 M (TT)* để thu được dung dịch có nồng độ primaquin diphosphat khoảng 15 µg/ml, lọc. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được phải có cực đại hấp thụ ở bước sóng 265 nm và 282 nm.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

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

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 60 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu; pha loãng với môi trường hòa tan (nếu cần). Xác định hàm lượng primaquin diphosphat được hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). So sánh với dung dịch primaquin diphosphat chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan.

*Pha động:* *Methanol - dung dịch natri pentansulfonat* (có thể điều chỉnh tỷ lệ cho thích hợp)

*Dung dịch natri pentansulfonat:* Hòa tan 961 mg *natri pentansulfonat (TT)* và 1 ml *acid acetic băng (TT)* vào 400 ml nước, trộn đều, lọc.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm), được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trên sắc ký đồ từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 3,0 %.

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

Tính hàm lượng primaquin diphosphat,  $C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$ , được hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$  của primaquin diphosphat chuẩn.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 75 %(Q) lượng primaquin diphosphat so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

**Định lượng**

Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,2 g primaquin diphosphat vào một cốc có mỡ, thêm 50 ml nước và khoảng 5 ml *acid hydrochloric (TT)*. Tiến hành chuẩn độ bằng dung dịch natri nitrit 0,05 M (CE) theo Phương pháp chuẩn độ bằng nitrit (Phụ lục 10.4).

**TCVN I-3:2017**

1 ml dung dịch natri nitrit 0,05 M (CD) tương đương với 22,77 mg  $C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2H_3PO_4$ .

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Chống sốt rét.

**Hàm lượng thường dùng**

13,2 mg primaquin diphosphat (tương ứng với 7,5 mg primaquin base).

**THUỐC TIÊM PROCAIN HYDROCLORID*****Infectio Procalni hydrochloridi***

Là dung dịch vô khuẩn của procain hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng procain hydroclorid,  $C_{13}H_{20}N_2O_2.HCl$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

A. Bay hơi đến khô một thể tích chế phẩm tương đương với 30 mg procain hydroclorid trên cách thủy. Tiếp tục làm khô cặn trong bình hút ẩm với silica gel trong 18 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn phải phù hợp với phổ hồng ngoại của procain hydroclorid chuẩn.

B. Hòa tan 10 mg cặn thu được ở mục A trong 1 ml nước, thêm 1 giọt acid hydrocloric (TT) và 1 giọt dung dịch natri nitrit 10 % (TT), sau 1 min đến 2 min thêm 1 ml dung dịch 2-naphтол trong kiềm (TT), lắc đều, sẽ có tủa màu đỏ.

C. Dung dịch chế phẩm phải cho các phản ứng của clorid (Phụ lục 8.1).

**pH**

Từ 3,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

**Acid 4-aminobenzoic**

Không được quá 1,2 %.

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

*Bản mỏng:* Silica gel H và natri carboxymethylcellulose.

*Dung môi khai triển:* Benzen - acid acetic băng - acetone - methanol (14 : 1 : 1 : 4).

*Dung dịch thử:* Pha loãng chế phẩm trong ethanol (TT) để được dung dịch có chứa 2,5 mg procain hydroclorid trong 1 ml.

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch acid 4-aminobenzoic (TT) trong ethanol (TT) chứa 30 µg trong 1 ml.

**Cách tiến hành:**

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng để khô ngoài không khí và phun dung dịch p-dimethylamino benzaldehyd (hỗn hợp của 100 ml dung dịch p-dimethylamino benzaldehyd 2 % trong ethanol (TT) và 5 ml acid acetic băng (TT)). Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết tương ứng với acid 4-aminobenzoic không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

**Định lượng**

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương với 0,2 g procain hydroclorid, thêm 50 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT), 3 g kali bromid (TT). Làm lạnh trong nước đá đến nhiệt độ khoảng 10 °C đến 15 °C. Chuẩn độ bằng dung dịch natri nitrit 0,05 M (CE) (Phụ lục 10.4). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch natri nitrit 0,05 M (CE) tương đương với 13,64 mg  $C_{13}H_{20}N_2O_2.HCl$ .

**Bảo quản**

Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Gây tê tại chỗ, gây tê cột sống.

**Hàm lượng thường dùng**

1 %, 2 %, 5 %.



## NANG MỀM PROGESTERON

### *Molles capsulae Progesteroni*

Là nang mềm chứa progesteron.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng progesteron,  $C_{21}H_{30}O_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Định tính

Chèn một miếng bông thủy tinh vào đáy của cột sắc ký có chiều dài khoảng 20 cm và đường kính khoảng 2,5 cm. Trộn đều 8 ml *nitromethan* (TT) với khoảng 7 g *silica gel dùng cho sắc ký cột* trong một cốc có mỏ 150 ml cho đến khi đồng nhất, chuyển khối *silica gel* này vào trong cột sắc ký, dùng một đũa thủy tinh thích hợp gõ nhẹ để nén khối *silica gel*. Đặt một miếng bông thủy tinh lên trên bề mặt khối *silica gel*. Hòa tan 1 lượng dịch chứa trong nang với *n-heptan* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ progesteron khoảng 1 mg/ml. Chuyển 4 ml dung dịch trên vào cột sắc ký đã nhồi, rót từ từ 300 ml *n-heptan* (TT) qua cột, loại bỏ khoảng 120 ml dịch sắc ký ban đầu. Tập trung dịch sắc ký còn lại vào trong một cốc có mỏ 250 ml. Bốc hơi dung môi dưới dòng khí nitrogen trên nồi cách thủy đến khi còn khoảng 50 ml, chuyển dung dịch còn lại vào cốc có mỏ 100 ml và bốc hơi dung môi đến khô. Loại bỏ hoàn toàn vết *n-heptan* bằng cách thêm 1 ml *methanol* (TT) và bốc hơi đến khô. Để khô cân trong bình hút ẩm chứa *silica gel* trong 4 h.

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần phải phù hợp với phổ hồng ngoại của progesteron chuẩn được điều chế như trên.

#### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Ethanol* 96 % - nước (11 : 9).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng thuốc trong nang tương đương khoảng 100 mg progesteron vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *tetrahydrofuran* (TT) để hòa tan, thêm *ethanol* 96 % (TT) đến định mức. Hút chính xác 8,0 ml dung dịch trên vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *ethanol* 96 % (TT) đến định mức, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg progesteron chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm 10 ml *tetrahydrofuran* (TT) để hòa tan, thêm *ethanol* 96 % (TT) đến vạch. Hút chính xác 8,0 ml dung dịch trên vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *ethanol* 96 % (TT) đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Tiến hành sắc ký với *dimethyl sulfoxid* và xác định thời gian lưu  $t_r$  của pic chất không lưu giữ này. Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn và ghi lại sắc ký đồ. Thừa số dung lượng  $k'$  đối với progesteron không được ít hơn 2,0, hệ số đối xứng không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %

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

Tính hàm lượng progesteron,  $C_{21}H_{30}O_2$ , trong nang dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{21}H_{30}O_2$  của progesteron chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

**TCVN I-3:2017**

**Loại thuốc**

**Hormon progestin.**

**Hàm lượng thường dùng**

**100 mg, 200 mg.**

**THUỐC TIÊM PROGESTERON*****Injectio Progesteroni***

Thuốc tiêm progesteron là dung dịch vô khuẩn của progesteron trong dung môi thích hợp. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng progesteron,  $C_{21}H_{30}O_2$ , phải đạt từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

Chèn một miếng bông thủy tinh vào đáy của cột sắc ký có chiều dài khoảng 20 cm và đường kính khoảng 2,5 cm. Trộn đều 8 ml *nitromethan* (TT) với khoảng 7 g silica gel dùng cho sắc ký cột trong một cốc có mỏ 150 ml cho đến khi đồng nhất, chuyển khối silica gel này vào trong cột sắc ký, dùng một đĩa thủy tinh thích hợp gõ nhẹ để nén khối silica gel. Đặt một miếng bông thủy tinh lên trên bề mặt khối silica gel. Pha loãng một lượng dung dịch chế phẩm với *n-heptan* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ progesteron khoảng 1 mg/ml. Chuyển 4 ml dung dịch trên vào cột sắc ký đã nhồi, rót từ từ 300 ml *n-heptan* (TT) qua cột, loại bỏ khoảng 120 ml dịch sắc ký ban đầu. Tập trung dịch sắc ký còn lại vào trong một cốc có mỏ 250 ml. Bốc hơi dung môi dưới dòng khí nitrogen trên nồi cách thủy đến khi còn khoảng 50 ml, chuyển dung dịch còn lại vào cốc có mỏ 100 ml và bốc hơi dung môi đến khô. Loại bỏ hoàn toàn vết *n-heptan* bằng cách thêm 1 ml *methanol* (TT) và bốc hơi đến khô. Để khô cần trong bình hút ẩm chứa silica gel trong 4 giờ.

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần phải phù hợp với phổ hồng ngoại của progesteron chuẩn được điều chế như trên.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

*Pha động: Ethanol 96 % - nước (11 : 9).*

*Dung dịch thử:* Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương khoảng 100 mg progesteron vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *tetrahydrofuran* (TT) để hòa tan, thêm *ethanol* 96 % (TT) đến định mức. Hút chính xác 8,0 ml dung dịch trên vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *ethanol* 96 % (TT) đến định mức, lắc đều.

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 50 mg progesteron chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm 10 ml *tetrahydrofuran* (TT) để hòa tan, thêm *ethanol* 96 % (TT) đến định mức, trộn đều. Hút chính xác 8,0 ml dung dịch trên vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *ethanol* 96% (TT) đến định mức, trộn đều.

*Điều kiện sắc ký:*

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/phn.

Thể tích tiêm: 10 μl.

*Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký với dimethyl sulfoxid và xác định thời gian lưu  $t_r$  của pic chất không lưu giữ này. Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và ghi lại pic đáp ứng. Thừa số dung lượng  $k'$  đối với progesteron không được ít hơn 2,0, hệ số đối xứng không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng progesteron,  $C_{21}H_{30}O_2$ , dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{21}H_{30}O_2$  của progesteron chuẩn.



**TCVN 1-3:2017**

**Bảo quản**  
**Tránh ánh sáng.**

**Loại thuốc**  
**Hormon progestin.**

**Hàm lượng thường dùng**  
**50 mg/ml.**

**VIÊN NÉN PROMETHAZIN HYDROCLORID*****Tabellae Promethazini hydrochloridi***

Là viên bao chứa promethazin hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng promethazin hydroclorid,  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ , từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

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

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 800 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu và pha loãng dịch lọc với dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) để được dung dịch có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 249 nm, dùng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng promethazin hydroclorid,  $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 910 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 249 nm.

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

**Định lượng**

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

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

Để trong lọ kín ở nơi khô mát.

**TCVN I-3:2017**

**Loại thuốc**

**Kháng histamin (thụ thể H<sub>1</sub>).**

**Hàm lượng thường dùng**

**15 mg và 25 mg.**

**VIÊN NÉN PROPRANOLOL****Tabellae Propranololi**

Là viên nén chứa propranolol hydroclorid.

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

Hàm lượng propranolol hydroclorid,  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ , từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g propranolol hydroclorid với 20 ml nước, lọc. Kiểm hóa dịch lọc bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và chiết với ether (TT) 3 lần, mỗi lần với 10 ml. Rửa dịch chiết ether bằng nước đến khi nước rửa hết kiềm. Lọc dịch chiết qua natri sulfat khan (TT), để bay hơi dịch chiết đến khô và sấy cần ở 50 °C, áp suất 2 kPa trong 1 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại của cần thu được (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của propranolol.

B. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng 230 nm đến 350 nm có hai cực đại hấp thụ ở 290 nm và 319 nm, có một vai ở 306 nm.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hỗn hợp gồm 1,15 g natri dodecyl sulfat (TT), 10 ml hỗn hợp dung dịch gồm acid sulfuric (TT) và nước (1 : 9), 20 ml dung dịch tetrabutylamoni dihydrophosphat 1,7 %, 370 ml nước và 600 ml acetonitril (TT), điều chỉnh pH đến 3,3 bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT).

**Dung dịch thử:** Lắc một lượng bột viên tương ứng 100 mg propranolol hydroclorid với 100 ml methanol (TT) và lọc.

**Dung dịch đối chiếu:** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 500,0 ml bằng pha động.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (20 cm x 5 mm) được nhồi end-capped octadecylsilyl silica gel (5 µm). Cột Hypersil ODS là thích hợp.

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại ở bước sóng 292 nm.

Tốc độ dòng: 1,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

**Cách tiến hành:**

Cân bằng cột bằng pha động khoảng 30 min.

Tiêm dung dịch đối chiếu và dung dịch thử. Tiến hành sắc ký trong khoảng thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của pic chính. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (0,2 %). Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (0,8 %).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

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

**Tốc độ quay:** 100 r/min.

**Thời gian:** 30 min.

**Cách tiến hành:** Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Nếu cần, pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ propranolol hydroclorid khoảng 10 µg/ml - 30 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng cực đại khoảng 290 nm trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính hàm lượng propranolol hydroclorid,  $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ , đã hòa tan trong mỗi viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 206 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 290 nm.

**Yêu cầu:** Không được ít hơn 75 % (Q) lượng propranolol hydroclorid so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

## TCVN I-3:2017

### Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Lấy 1 viên vào bình định mức 50 ml, thêm 1 ml nước, lắc tới khi viên rã hoàn toàn, thêm 30 ml *methanol* (TT), lắc trong 10 min, pha loãng với *methanol* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với *methanol* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ propranolol hydroclorid khoảng 20 µg/ml. Tiếp tục tiến hành như mô tả ở mục Định lượng, bắt đầu từ "Đo độ hấp thụ của dung dịch...".

### Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg propranolol hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 2 ml nước, lắc trong 5 min. Thêm *methanol* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml với *methanol* (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 290 nm, trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là *methanol* (TT).

Tính hàm lượng propranolol hydroclorid,  $C_{19}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ , trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 206 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 290 nm.

### Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Chẹn beta-adrenergic.

### Hàm lượng thường dùng

10 mg; 20 mg; 40 mg.

**VIÊN NÉN PROPYLTHIOURACIL*****Tabellae Propylthiouracili***

Là viên nén chứa propylthiouracil.

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

Hàm lượng propylthiouracil,  $C_7H_{10}N_2OS$ , từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương đương với khoảng 50 mg propylthiouracil với 20 ml *methanol* (TT). Lọc và bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản phẩm phải phù hợp với phổ hồng ngoại của propylthiouracil chuẩn.

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

**Độ hòa tan**

*Thiết bị:* Kiểu giỏ quay.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml nước.

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Cách tiến hành:* Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng một thể tích dịch lọc với nước (nếu cần) để có được nồng độ propylthiouracil khoảng 5 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 274 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch chuẩn propylthiouracil có nồng độ tương đương pha trong nước.

Tính lượng propylthiouracil,  $C_7H_{10}N_2OS$ , đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào các độ hấp thụ đo được và nồng độ propylthiouracil của dung dịch chuẩn.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 85 % (Q) lượng propylthiouracil,  $C_7H_{10}N_2OS$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

*Phương pháp sắc ký lỏng* (Phụ lục 5.3)

*Dung dịch đệm phosphat 0,025 M:* Cân chính xác 3,40 g *kali dihydrophosphat* (TT) vào trong một cốc có mỏ dung tích 1000 ml, thêm 500 ml nước, khuấy cho tan hoàn toàn, điều chỉnh đến pH 4,6 bằng *acid phosphoric* (TT) hoặc *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M*, thêm nước vừa đủ 1000 ml, trộn đều, lọc.

*Pha động:* *Dung dịch đệm phosphat 0,025 M - acetonitril* (80 : 20).

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 25 mg propylthiouracil chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm 5 ml *methanol* (TT), siêu âm trong 5 min để hòa tan, thêm 25 ml nước và lắc trong 15 min, thêm nước đến vạch, lắc đều. Lấy chính xác 10 ml dịch trên cho vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng nước đến định mức, lắc đều.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với khoảng 50 mg propylthiouracil vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *methanol* (TT), siêu âm trong 5 min để hòa tan, thêm 50 ml nước và lắc trong 20 min, thêm nước đến định mức. Lắc đều, lọc. Lấy chính xác 10 ml dịch lọc thu được cho vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng nước đến vạch, lắc đều.

*Điều kiện sắc ký:*

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 272 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành:*

### **TCVN I-3:2017**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hiệu năng của cột được xác định từ pic propylthiouracil, số đĩa lý thuyết không được nhỏ hơn 3500, hệ số đối xứng thu được từ pic propylthiouracil không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trên sắc ký đồ từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng propylthiouracil,  $C_7H_{10}N_2OS$ , dựa vào diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_7H_{10}N_2OS$  trong propylthiouracil chuẩn.

**Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc kháng giáp.

**Hàm lượng thường dùng**

25 mg, 50 mg.

**VIÊN NÉN PYRANTEL PAMOAT*****Tabellae Pyranteli pamoati***

Là viên nén bao phim chứa pyrantel pamoat.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén", mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng pyrantel,  $C_{11}H_{14}N_2S$ , từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lấy một lượng chế phẩm tương đương 40 mg pyrantel pamoat, thêm 20 ml hỗn hợp *dioxan* - *dung dịch amoniac 0,1 %* (1 : 1), lắc để hòa tan pyrantel pamoat, lọc. Dịch lọc thu được làm các phép thử sau:

Lấy 5 ml dịch lọc thêm 2 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)*, xuất hiện kết tủa vàng.

Bốc hơi 10 ml dịch lọc đến cạn, thêm vào cần 1 ml *acid sulfuric (TT)*, lắc, xuất hiện màu đỏ.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của 2 pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương đương với thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) trong điều kiện tránh ánh sáng.

*Pha động: Acetonitril - nước - acid acetic băng - diethylamin* (94 : 2,5 : 2,5 : 1). Điều chỉnh tỷ lệ pha động nếu cần.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên hòa tan trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ pyrantel pamoat khoảng 80 µg/ml, lọc.

*Dung dịch chuẩn:* Cân một lượng pyrantel pamoat chuẩn hòa tan trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ tương ứng dung dịch thử, lọc.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh A (5 µm đến 10 µm).

Detector quang phổ hấp thụ tử ngoại đặt ở bước sóng 288 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn với thời gian chạy tối thiểu phải gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic pyrantel. Hiệu năng của cột được xác định từ pic đáp ứng của pyrantel trong dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột không được nhỏ hơn 8000. Thời gian lưu tương đối của pic pyrantel là 1 và của pic acid pamoic khoảng 0,6. Độ phân giải giữa pic pyrantel và pic acid pamoic không được nhỏ hơn 10. Hệ số đuôi của pic pyrantel không được quá 1,3. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trên sắc ký đồ từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 1,0 %.

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

Tính hàm lượng pyrantel,  $C_{11}H_{14}N_2S$ , có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic pyrantel thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{11}H_{14}N_2S$  của pyrantel pamoat chuẩn.

1 mg pyrantel pamoat tương ứng với 0,347 mg pyrantel base.

**Bảo quản**

Đựng trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc trị giun.

**Hàm lượng thường dùng**

300 mg.





**VIÊN NÉN PYRAZINAMID****Tabellae Pyrazinamid**

Là viên nén chứa pyrazinamid.

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

Hàm lượng pyrazinamid,  $C_5H_5N_3O$ , phải từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,25 g pyrazinamid với 20 ml *ethanol* (TT), lọc, bốc hơi dịch lọc tới khô và sấy cần ở 105 °C trong 30 min. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của pyrazinamid.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg pyrazinamid với 50 ml *nước* và lọc. Pha loãng 1 ml dịch lọc thành 100 ml với *nước*. Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm phải có 2 cực đại ở bước sóng 268 nm và 310 nm.

C. Đun sôi một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg pyrazinamid với 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 5 M* (TT), sẽ có mùi amoniac bay ra.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc. Pha loãng dịch lọc với *nước* để có nồng độ khoảng 10 µg pyrazinamid trong 1 ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 268 nm, dùng *nước* làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch pyrazinamid chuẩn có nồng độ tương đương pha trong *nước*. Tính lượng pyrazinamid,  $C_5H_5N_3O$ , được hòa tan từ các độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_5H_5N_3O$  trong pyrazinamid chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng pyrazinamid so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Tạp chất liên quan**

Không được quá 0,2 %.

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

Bản mỏng: *Silica gel GF<sub>254</sub>*.

Dung môi khai triển: *Acid acetic băng - nước - n-butanol* (20 : 20 : 60).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g pyrazinamid với 50 ml hỗn hợp *cloroform - methanol* (9 : 1), lọc, bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến khô và hòa tan cần trong hỗn hợp dung môi trên thành 10 ml.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 500 thể tích bằng hỗn hợp *cloroform - methanol* (9 : 1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và quan sát ngay dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử cũng không được đậm màu hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

**Định lượng**

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g pyrazinamid cho vào bình định mức 500 ml, thêm 200 ml *nước*, để yên 10 min, thỉnh thoảng lắc, sau đó lắc siêu âm trong 10 min rồi thêm *nước* đến định mức. Lắc đều, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc với *nước* thành 100,0 ml, trộn đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 268 nm, dùng *nước* làm mẫu trắng. So sánh với

**TCVN 1-3:2017**

dung dịch pyrazinamid chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng dung môi. Tính hàm lượng pyrazinamid,  $C_5H_5N_2O$ , trong viên từ các độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_5H_5N_2O$  trong pyrazinamid chuẩn.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

**Loại thuốc**

Thuốc chống lao.

**Hàm lượng thường dùng**

500 mg.

**THUỐC TIÊM PYRIDOXIN HYDROCLORID***Injectio Pyridoxini hydrochloridi***Thuốc tiêm vitamin B<sub>6</sub>**

Là dung dịch vô khuẩn của pyridoxin hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng pyridoxin hydroclorid,  $C_8H_{11}NO_3.HCl$ , từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

Lấy một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 100 mg pyridoxin hydroclorid, pha loãng với nước thành 100 ml (dung dịch A).

A. Trong phần Định lượng, phổ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải có hấp thụ cực đại ở khoảng 290 nm.

B. Pha loãng 1 ml dung dịch A với nước thành 10 ml. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm 2 ml dung dịch natri acetat 20 % (TT), 1 ml nước và 1 ml dung dịch 2,6-dicloroquinon clorimid 0,5 % trong ethanol, lắc đều. Xuất hiện màu xanh lam, phai nhanh và chuyển sang đỏ. Lặp lại phép thử trên, thay 1 ml nước bằng 1 ml dung dịch acid boric 4 %, không có màu xanh xuất hiện.

C. Lấy 1 ml dung dịch A, thêm 2 giọt dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT), xuất hiện màu đỏ. Thêm từng giọt dung dịch acid sulfuric 10 % (TT), màu đỏ phai dần.

**pH**

Từ 2,5 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

**Nội độc tố vi khuẩn**

Không được quá 0,4 EU/mg pyridoxin hydroclorid (Phụ lục 13.2).

**Định lượng**

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 0,1 g pyridoxin hydroclorid, pha loãng với dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) thành 500,0 ml, lắc đều. Lấy 5,0 ml dung dịch, pha loãng với dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) thành 100,0 ml, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 290 nm, trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT). Tính hàm lượng pyridoxin hydroclorid,  $C_8H_{11}NO_3.HCl$ , trong thuốc tiêm theo A (1 %, 1 cm). Lấy 430 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 290 nm.

**Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Vitamin nhóm B.

**Hàm lượng thường dùng**

2,5 %; 5,0 % và 10,0 %.



**VIÊN NÉN PYRIDOXIN HYDROCLORID***Tabellae Pyridoxini hydrochloridi***Viên nén vitamin B<sub>6</sub>**

Là viên nén chứa pyridoxin hydroclorid.

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

Hàm lượng pyridoxin hydroclorid,  $C_8H_{11}NO_3.HCl$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Dung dịch A: Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg pyridoxin hydroclorid, thêm 50 ml nước (TT), lắc kỹ, lọc.

A. Trong phần Định lượng, phổ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải có hấp thụ cực đại ở khoảng 290 nm.

B. Pha loãng 1 ml dung dịch A với nước thành 10 ml. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm 2 ml dung dịch natri acetat 20 % (TT), 1 ml nước và 1 ml dung dịch 2,6-dicloroquinon clorimid 0,5 % trong ethanol, lắc đều. Xuất hiện màu xanh lam, phai nhanh và chuyển sang đỏ. Lặp lại phép thử trên, thay 1 ml nước bằng 1 ml dung dịch acid boric 4 %, không có màu xanh xuất hiện.

C. Lấy 1 ml dung dịch A, thêm 2 giọt dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT), xuất hiện màu đỏ. Thêm từng giọt dung dịch acid sulfuric 10 % (TT), màu đỏ phai dần.

**Định lượng**

Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 25 mg pyridoxin hydroclorid, thêm 50 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT), đun cách thủy 15 min, thỉnh thoảng lắc. Để nguội, pha loãng với dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) thành 100,0 ml, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Lấy 5,0 ml dịch lọc, pha loãng với dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) thành 100,0 ml, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 290 nm, trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT). Tính hàm lượng pyridoxin hydroclorid,  $C_8H_{11}NO_3.HCl$ , trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 430 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 290 nm.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Vitamin nhóm B.

**Hàm lượng thường dùng**

25 mg; 50 mg.



**THUỐC TIÊM QUININ DIHYDROCLORID*****Injectio Quinini dihydrochloridi***

Là dung dịch vô khuẩn của quinin dihydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm và thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng của quinin dihydroclorid,  $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$  từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, gần như không màu tới màu vàng nhạt nhưng không được đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị bằng cách pha loãng 10 ml *dung dịch kali dicromat 0,80 mg/ml* bằng nước vừa đủ 20 ml.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Diethylamin - aceton - toluen (10 : 20 : 80).*

*Dung dịch thử: Lấy 1 thể tích chế phẩm có chứa khoảng 0,5 g quinin dihydroclorid, chiết với 50 ml hỗn hợp cloroform - ethanol 96 % (2 : 1). Lấy lớp dung môi hữu cơ và lọc.*

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

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

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Phun *dung dịch acid sulfuric 0,05 M* trong ethanol, sau đó phun thuốc thử Dragendorff (TT).*

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết chính tách biệt rõ ràng.

B. Lấy 0,5 ml chế phẩm, thêm 0,5 ml *dung dịch acid nitric 16 % (TT)* và 0,5 ml *dung dịch bạc nitrat 5 % (TT)* sẽ có tủa trắng lớn nhỏ. Tủa này tan trong *dung dịch amoniac 6 M (TT)*.

**pH**

Không được dưới 2,5 (Phụ lục 6.2).

**Các alcaloid cinchona khác**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch đối chiếu (3), dung dịch đối chiếu (4), cách tiến hành như mô tả trong phép thử Các alcaloid cinchona khác của chuyên luận "Quinin bisulfat".*

*Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,2 % quinin dihydroclorid.*

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

*Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg chất chuẩn quinin sulfat (đun nóng nhẹ nếu cần) trong 5 ml pha động và pha loãng thành 10 ml với pha động.*

**Định lượng**

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

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với 0,6 g quinin dihydroclorid, thêm 20 ml nước và 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)*, chiết 3 lần, mỗi lần với 25 ml *cloroform (TT)*. Gộp các dịch chiết cloroform và rửa với 20 ml nước. Làm khan dịch chiết cloroform với *natri sulfat khan (TT)* và làm bay hơi



## TCVN I-3:2017

ở áp suất 2 kPa tới khô. Hòa tan cân với 50 ml *acid acetic khan* (TT). Thêm 20 ml *anhydrid acetic* (TT) và chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD), dùng *dung dịch tím tinh thể* (TT) làm chỉ thị. 1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD) tương đương với 19,87 mg  $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 2HCl$ .

### Bảo quản

Tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Thuốc chống sốt rét.

### Nồng độ thường dùng

25 %, 50 %.

Chú ý: Cần pha loãng trước khi tiêm và có thể tiêm tĩnh mạch chậm theo chỉ dẫn của bác sĩ.

**VIÊN NÉN QUININ SULFAT*****Tabellae Quinini sulfatis***

Là viên nén chứa quinin sulfat.

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

Hàm lượng quinin sulfat,  $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Diethylamin - aceton - toluen (10 : 20 : 80).*

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

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

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

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

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

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị: Kiểu giỏ quay.*

*Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).*

*Tốc độ quay: 100 r/min.*

*Thời gian: 45 min.*

*Cách tiến hành: Lấy một phần môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (nếu cần) để có nồng độ quinin sulfat khoảng 35  $\mu$ g/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,  $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ , trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 138 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 348 nm.

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

**Các alcaloid cinchona khác**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động, điều kiện sắc ký, dung dịch đối chiếu (3), dung dịch đối chiếu (4), cách tiến hành như mô tả trong phép thử Các alcaloid cinchona khác của chuyên luận "Quinin bisulfat".*

## TCVN 1-3:2017

**Dung dịch thử:** Cân chính xác 1 lượng bột viên tương ứng với 50 mg quinin sulfat, thêm 20 ml pha động. Đun nóng nhẹ để hòa tan hoàn toàn hoạt chất. Làm nguội, pha loãng với pha động thành 25,0 ml và lọc.

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

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 20 mg chất chuẩn quininidin sulfat (đun nóng nhẹ nếu cần) trong 5 ml pha động và pha loãng thành 10 ml với pha động.

### Định lượng

Tiến hành phương pháp chuẩn độ trong môi trường khan (Phụ lục 10.6).

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

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CĐ) tương đương với 26,10 mg  $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ .

### Bảo quản

Trong lọ kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Thuốc chống sốt rét.

### Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg.

**VIÊN NÉN RANITIDIN*****Tabellae Ranitidini***

Là viên nén bao phim chứa ranitidin hydroclorid.

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

Hàm lượng ranitidin,  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong phần thử Tạt chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

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

C. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g ranitidin với 2 ml nước và lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng A của ion clorid (Phụ lục 8.1).

**Tạt chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi triển khai: Nước - amoniac 18 M - 2-propanol - ethyl acetat (2 : 4 : 15 : 25).*

*Dung dịch thử (1): Lắc một lượng bột viên tương ứng với 0,45 g ranitidin với 20 ml methanol (TT), lọc (giấy lọc Whatman số 1 là thích hợp).*

*Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng methanol (TT).*

*Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg ranitidin hydroclorid chuẩn trong 20 ml methanol (TT).*

*Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 200 ml bằng methanol (TT).*

*Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 20 ml bằng methanol (TT), lấy 3 ml dung dịch này pha loãng thành 50 ml bằng methanol (TT).*

*Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 20 ml bằng methanol (TT), lấy 1 ml dung dịch này pha loãng thành 50 ml bằng methanol (TT).*

*Dung dịch đối chiếu (5): Chứa 0,10 % tạt chất ranitidin B chuẩn trong methanol (TT).*

*Dung dịch đối chiếu (6): Chứa 0,10 % tạt chất ranitidin B chuẩn trong dung dịch thử (1).*

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được ít nhất khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, đặt bản mỏng vào bình chứa hơi iod đến khi xuất hiện các vết trên bản mỏng.

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1) không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %), không có quá 1 vết đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %) và không có quá 3 vết đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (4) (0,1 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6) có 2 vết tương ứng với ranitidin và tạt chất ranitidin B tách ra rõ ràng.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

*Pha động: Dung dịch amoni acetat 0,1 M - methanol (15 : 85).*

*Dung dịch chuẩn: Dung dịch ranitidin hydroclorid chuẩn 0,0112 % trong pha động.*

*Dung dịch thử: Cho 10 viên chế phẩm vào bình định mức 500 ml, thêm 400 ml pha động lắc cho các viên rã hoàn toàn (khoảng 15 min) thêm pha động đến định mức, lắc đều, lọc (giấy lọc Whatman GF/C là thích hợp). Pha loãng dịch lọc bằng pha động để được dung dịch có nồng độ 0,01 % ranitidin.*

*Dung dịch phân giải: Chứa 0,0112 % ranitidin hydroclorid chuẩn và 0,0002 % dimethyl[5-[2-(1-methylamino-2-nitrovinylamino) ethylsulphinylmethyl] fur-furyl] amin chuẩn trong pha động.*

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm  $\times$  4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10  $\mu$ m).

## TCVN I-3:2017

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 322 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn 2 %. Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, trên sắc ký đồ thu được của dung dịch phân giải pic ranitidin phải tách rõ so với pic của dimethyl(5-[2-(1-methylamino-2-nitrovinylamino) ethyl sulphinylmethyl]furfuryl)amin chuẩn.

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

Tính hàm lượng ranitidin,  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ , có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{13}H_{22}N_4O_3S$  của ranitidin hydroclorid chuẩn.

Hệ số chuyển đổi từ ranitidin hydroclorid ( $C_{13}H_{22}N_4O_3S.HCl$ ) sang ranitidin ( $C_{13}H_{22}N_4O_3S$ ) là 0,8961.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Đối kháng thụ thể Histamin  $H_2$ .

**Hàm lượng thường dùng**

150 mg, 300 mg.

**VIÊN NÉN RIBOFLAVIN***Tabellae Riboflavini***Viên nén vitamin B<sub>2</sub>**

Là viên nén chứa riboflavin.

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

Hàm lượng riboflavin, C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1 mg riboflavin, thêm 100 ml nước, lắc kỹ, lọc. Dịch lọc có màu lục vàng nhạt và có huỳnh quang lục vàng đậm. Huỳnh quang mất đi khi thêm dung dịch kiềm hay acid vô cơ.

**Định lượng**

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg riboflavin, thêm hỗn hợp gồm 5 ml acid acetic băng (TT) và 100 ml nước, đun cách thủy 1 h, lắc liên tục. Thêm 50 ml nước, để nguội, thêm 30 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và lắc liên tục, pha loãng với nước thành 1000,0 ml, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc ở bước sóng cực đại khoảng 444 nm, trong cốc đo dày 1 cm. Tính hàm lượng riboflavin, C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>, trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 328 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 444 nm.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Vitamin nhóm B.

**Hàm lượng thường dùng**

2 mg.



**NANG RIFAMPICIN**  
*Capsulae Rifampicini*

Là nang cứng chứa rifampicin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng rifampicin,  $C_{45}H_{69}N_4O_{12}$ , từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,15 g rifampicin với 5 ml *cloroform* (TT). Lọc, bốc hơi dịch lọc đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của rifampicin.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở phần Định lượng trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 500 nm phải có 4 cực đại hấp thụ ở các bước sóng 237 nm, 254 nm, 334 nm và 475 nm.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động*: Acetonitril - dung dịch đệm (35 : 65).

*Dung dịch đệm*: Dung dịch chứa 0,1 % (t/t) acid phosphoric (TT), 0,19 % natri perchlorat (TT), 0,59 % acid citric (TT) và 2,09 % kali dihydrophosphat (TT).

Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng.

*Hỗn hợp dung môi*: Dung dịch acid citric 21,01 % - dung dịch kali dihydrophosphat 13,61 % - dung dịch dikali hydrophosphat 17,42 % - acetonitril - nước (10 : 23 : 77 : 250 : 640).

*Dung dịch thử*: Lắc một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 200 mg rifampicin với 100 ml acetonitril (TT), ly tâm. Pha loãng 5 ml dịch trong ở trên thành 50 ml bằng hỗn hợp dung môi.

*Dung dịch đối chiếu*: Dung dịch có chứa 0,02 % rifampicin trong acetonitril (TT). Hút chính xác 1 ml dung dịch này và pha loãng thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

*Dung dịch phân giải*: Dung dịch có chứa 0,01 % rifampicin chuẩn và 0,01 % rifampicin quinon chuẩn trong acetonitril (TT). Pha loãng 5 ml dung dịch này thành 50 ml bằng hỗn hợp dung môi.

*Điều kiện sắc ký*:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) nhồi pha tĩnh B (5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành*:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic chính rifampicin và rifampicin quinon trên sắc ký đồ thu được tối thiểu là 4,0; hệ số đối xứng của rifampicin không lớn hơn 2,0; số đĩa lý thuyết không dưới hơn 2000. Điều chỉnh tỷ lệ acetonitril trong pha động nếu cần.

Thời gian lưu tương đối theo thứ tự lần lượt là 1,0; 0,55; 1,25 và 3,56 cho các pic rifampicin, rifampicin quinon, rifampicin N-oxid và 3-formylrifamycin SV.

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

*Yêu cầu*: Để tính hàm lượng các tạp chất, chia diện tích các pic tương ứng với các hệ số đáp ứng sau: rifampicin quinon là 1,19; rifampicin N-oxid là 1,03 và 3-formylrifamycin SV là 1,25.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, pic tương ứng rifampicin quinon không được có diện tích lớn hơn 4 lần diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4,0 %); diện tích của pic tương ứng với rifampicin N-oxid không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %); diện tích của pic tương ứng 3-formylrifamycin SV không được lớn hơn



## TCVN I-3:2017

diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %). Diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn diện tích pic thu được trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu giỏ quay.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:* Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng nếu cần với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở cực đại 336 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng rifampicin,  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ , được hòa tan từ nang theo A (1 %, 1 cm). Lấy 263 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 336 nm.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 70 % lượng rifampicin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

### Định lượng

Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 0,1 g rifampicin, chuyển vào bình định mức 100 ml và lắc kỹ với 80 ml methanol (TT). Thêm methanol (TT) đến định mức, lắc đều và lọc. Lấy chính xác 2 ml dịch lọc pha loãng thành 100,0 ml bằng đệm phosphat chuẩn pH 7,4 (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 475 nm, dùng đệm phosphat chuẩn pH 7,4 (TT) làm mẫu trắng. Tính lượng rifampicin,  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ , trong nang theo A (1 %, 1 cm). Lấy 187 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 475 nm.

### Bảo quản

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

### Loại thuốc

Thuốc chống lao.

### Hàm lượng thường dùng

150 mg; 300 mg.

**NANG RIFAMPICIN VÀ ISONIAZID**  
***Capsulae Rifampicini et Isoniazidi***

Là nang cứng chứa rifampicin và isoniazid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng rifampicin,  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ , từ 90,0 % đến 130,0 %, so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng isoniazid,  $C_6H_7N_2O$ , từ 90,0 % đến 110,0 %, so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Aceton - acid acetic băng (100 : 1).*

*Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột thuốc trong nang đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 120 mg rifampicin với 20 ml methanol (TT) và lọc. Pha loãng dịch lọc với đồng thể tích aceton (TT) và trộn đều.*

*Dung dịch đối chiếu (1): Chuẩn bị dung dịch ri-fampicin chuẩn có nồng độ 6 mg/ml trong methanol (TT). Pha loãng dung dịch trên với đồng thể tích aceton (TT) và trộn đều.*

*Dung dịch đối chiếu (2): Chuẩn bị dung dịch isoniazid chuẩn có nồng độ 3 mg/ml trong methanol (TT). Pha loãng dung dịch trên với đồng thể tích aceton (TT) và trộn đều.*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.*

Hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và (2) về vị trí, màu sắc và kích thước.

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

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị: Kiểu giỏ quay.*

*Môi trường: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).*

*Tốc độ quay: 100 r/min.*

*Thời gian: 45 min.*

*Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 15,3 g dikali hydro phosphat (TT) và 80,0 g kali dihydro phosphat (TT) vào bình định mức 1 lít, hòa tan và pha loãng bằng nước cất vừa đủ đến định mức.*

*Dung dịch chuẩn gốc isoniazid: Cân chính xác khoảng 66 mg isoniazid chuẩn vào bình định mức 100 ml. Hòa tan và pha loãng bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) đến định mức, trộn đều.*

*Dung dịch chuẩn gốc hỗn hợp: Cân chính xác khoảng 66 mg rifampicin chuẩn vào bình định mức 200 ml, hòa tan trong 10 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và trộn đều. Thêm chính xác 50,0 ml dung dịch chuẩn gốc isoniazid và thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) đến định mức, trộn đều. (Dung dịch chuẩn gốc hỗn hợp được chuẩn bị ngay trước khi thử và được đặt trong bồn cách thủy của máy thử độ hòa tan cùng thời điểm bắt đầu và được lấy ra khi kết thúc phép thử độ hòa tan, cùng lúc với việc hút mẫu thử).*

**Định lượng rifampicin hòa tan**

*Dung dịch chuẩn: Hút chính xác 5,0 ml dung dịch chuẩn gốc hỗn hợp và 10,0 ml dung dịch đệm phosphat vào bình định mức 50 ml, thêm nước cất đến định mức, trộn đều (Dung dịch này được sử dụng ngay hoặc trong vòng không quá 3 giờ).*

*Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc và bỏ dịch lọc đầu, để dịch lọc cân bằng về nhiệt độ phòng trong khoảng 10 min. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc và 10,0 ml dung dịch đệm phosphat vào bình định mức 50 ml, thêm nước cất đến định mức, trộn đều (Dung dịch này được sử dụng ngay hoặc trong vòng không quá 3 h).*

*Cách tiến hành: Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng cực đại khoảng 475 nm, với mẫu trắng được chuẩn bị như sau: Hút chính xác 5,0 ml dung dịch acid*

**TCVN 1-3:2017**

hydrochloric 0,1 M (TT) và 10,0 ml dung dịch đệm phosphat vào bình định mức 50 ml, thêm nước cất đến định mức, trộn đều.

Tính hàm lượng rifampicin,  $C_{43}H_{59}N_4O_{12}$ , hòa tan so với lượng ghi trên nhãn dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn và dung dịch thử và hàm lượng  $C_{43}H_{59}N_4O_{12}$  của rifampicin chuẩn.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 75 % (Q) lượng rifampicin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng Isoniazid hòa tan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Nước - dung dịch đệm phosphat - methanol (850 : 100 : 50).

**Dung dịch chuẩn:** Sử dụng dung dịch chuẩn trong mục định lượng rifampicin hòa tan.

**Dung dịch thử:** Sử dụng dung dịch thử trong mục định lượng rifampicin hòa tan.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (30 cm x 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (10  $\mu$ m).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 50  $\mu$ l.

**Tiến hành:** Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng isoniazid,  $C_6H_7N_3O$ , hòa tan căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_6H_7N_3O$  của isoniazid chuẩn.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 80 % (Q) lượng isoniazid,  $C_6H_7N_3O$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).

Cân chính xác khoảng 100 mg bột thuốc vào bình sấy nắp đậy có mao quản và sấy trong chân không ở 60 °C trong 3 h.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Dung dịch đệm:** Hòa tan 1,4 g dinatri hydrophosphat (TT) trong 1 lít nước cất và điều chỉnh tới pH 6,8 bằng acid phosphoric (TT).

**Dung môi A:** Acetonitril - dung dịch đệm (4 : 96).

**Dung môi B:** Acetonitril - dung dịch đệm (55 : 45).

**Pha động:** Hỗn hợp của dung môi A và dung môi B theo phần điều kiện sắc ký.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng cân chính xác của rifampicin chuẩn và isoniazid chuẩn trong hỗn hợp của dung dịch đệm - methanol (96 : 4) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,16 mg/ml rifampicin và 0,08 mg/ml isoniazid (Dung dịch này được sử dụng trong vòng 10 phút).

**Dung dịch thử:** Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc, tương ứng với khoảng 16 mg rifampicin và 8 mg isoniazid vào bình định mức 100 ml, thêm 90 ml dung dịch đệm và lắc siêu âm 10 min. Để dung dịch cân bằng về nhiệt độ và pha loãng bằng dung dịch đệm vừa đủ đến vạch và trộn đều, lọc (Dung dịch này được sử dụng trong vòng 2 h).

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 238 nm.

Chương trình gradient dung môi:

| Thời gian (min) | Dung môi A (%) | Dung môi B (%) | Ghi chú      |
|-----------------|----------------|----------------|--------------|
| 0               | 100            | 0              | Cân bằng cột |
| 0 - 5           | 100            | 0              | Đẳng dòng    |
| 5 - 6           | 100 → 0        | 0 → 100        | Gradient     |
| 6 - 15          | 0              | 100            | Đẳng dòng    |

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn và ghi lại sắc đồ: thời gian lưu tương đối khoảng 2,6 đối với rifampicin và 1,0 đối với isoniazid. Phép thử chỉ có giá trị khi số đĩa lý thuyết, tính cho pic rifampicin, không dưới 50 000 và tính cho pic isoniazid, không dưới 6000; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng rifampicin,  $C_{43}H_{59}N_4O_{12}$ , và isoniazid,  $C_6H_7N_3O$ , có trong một đơn vị chế phẩm căn cứ vào diện tích pic thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng các chất chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Chống lao.

**Hàm lượng thường dùng**

Rifampicin 300 mg và isoniazid 150 mg.



## VIÊN NÉN RIFAMPICIN

### Tabellae Rifampicini

Là viên nén bao phim chứa rifampicin.

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

Hàm lượng rifampicin,  $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ , từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Định tính

A. Lắc một lượng bột viên đã loại bỏ vỏ bao và nghiền mịn tương ứng 0,15 g rifampicin với 5 ml *cloroform* (TT). Lọc, bốc hơi dịch lọc đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ đối chiếu của rifampicin.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở phần Định lượng trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 500 nm phải có 4 cực đại hấp thụ ở 237 nm, 254 nm, 334 nm và 475 nm.

#### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril* - dung dịch đệm (35 : 65).

Dung dịch đệm: Dung dịch chứa 0,1 % (t/t) *acid phosphoric* (TT), 0,19 % *natri perchlorat* (TT), 0,59 % *acid citric* (TT) và 2,09 % *kali dihydrophosphat* (TT).

Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng.

Hỗn hợp dung môi: Dung dịch *acid citric* 21,01 % - dung dịch *kali dihydrophosphat* 13,61 % - dung dịch *đikali hydrophosphat* 17,42 % - *acetonitril* - nước (10 : 23 : 77 : 250 : 640).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên đã loại bỏ vỏ bao tương ứng với 200 mg rifampicin với 100 ml *acetonitril* (TT), ly tâm. Pha loãng 5 ml dịch trong trong ở trên thành 50 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch có chứa 0,02 % rifampicin trong *acetonitril* (TT). Hút chính xác 1 ml dung dịch này và pha loãng thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa 0,01 % rifampicin chuẩn và 0,01 % rifampicin quinon chuẩn trong *acetonitril* (TT). Pha loãng 5 ml dung dịch này thành 50 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột thép không gỉ (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic chính rifampicin và rifampicin quinon trên sắc ký đồ thu được tối thiểu là 4,0; hệ số đối xứng của rifampicin không lớn hơn 2,0; số đĩa lý thuyết không dưới hơn 2000. Điều chỉnh tỷ lệ *acetonitril* trong pha động nếu cần.

Thời gian lưu tương đối theo thứ tự lần lượt là 1,0; 0,55; 1,25 và 3,56 cho các pic rifampicin, rifampicin quinon, rifampicin N-oxid và 3-formylrifamycin SV.

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

Yêu cầu: Để tính hàm lượng các tạp chất, chia diện tích các pic tương ứng với các hệ số đáp ứng sau: rifampicin quinon là 1,19; rifampicin N-oxid là 1,03 và 3-formylrifamycin SV là 1,25.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, pic tương ứng rifampicin quinon không được có diện tích lớn hơn 4 lần diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4,0 %); diện tích của pic tương ứng với rifampicin N-oxid không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %); diện tích của pic tương ứng 3-formylrifamycin SV không được lớn hơn diện tích của pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %). Diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn diện tích pic thu được trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

## TCVN I-3:2017

### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu giỏ quay.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:* Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc và bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với dung dịch đệm phosphat [được chuẩn bị bằng cách hòa tan 3,02 g kali dihydrophosphat (TT) và 6,2 g dikali hydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng acid phosphoric (TT)] để thu được dung dịch có nồng độ 20 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 475 nm, dùng dung dịch đệm phosphat làm mẫu trắng. Tính lượng rifampicin,  $C_{43}H_{53}N_4O_{12}$ , được hòa tan từ viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 187 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 475 nm.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 70 % lượng rifampicin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

### Định lượng

Loại bỏ vỏ bao của 20 viên. Cân xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g rifampicin, chuyển vào bình định mức 100 ml và lắc kỹ với 80 ml methanol (TT). Thêm methanol (TT) đến định mức, lắc đều và lọc. Lấy chính xác 2 ml dịch lọc pha loãng thành 100,0 ml bằng đệm phosphat chuẩn pH 7,4 (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 475 nm, dùng đệm phosphat chuẩn pH 7,4 (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng rifampicin,  $C_{43}H_{53}N_4O_{12}$ , trong viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 187 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 475 nm.

### Bảo quản

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

### Loại thuốc

Thuốc chống lao.

### Hàm lượng thường dùng

150 mg, 300 mg.

**DỊCH TRUYỀN RINGER - LACTAT*****Infusio Ringer-Lactate***

Là dung dịch vô trùng để truyền tĩnh mạch có chứa: 0,027 % calci clorid, 0,04 % kali clorid, 0,6 % natri clorid và 0,32 % natri lactat trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng natri, Na, từ 0,27 % đến 0,32 %.

Hàm lượng kali, K, từ 0,019 % đến 0,022 %.

Hàm lượng clorid toàn phần, Cl, từ 0,37 % đến 0,42 %.

Hàm lượng calci clorid dihydrat,  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , từ 0,025 % đến 0,029 %.

Hàm lượng lactat,  $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3$ , từ 0,23 % đến 0,28 %.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

A. Làm âm chế phẩm cùng với *kali permanganat* (TT), tạo thành acetaldehyd (định tính lactat).

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

C. Định tính natri và kali: Dùng một dây bạch kim, lấy một ít cần thu được sau khi bốc hơi dung dịch chế phẩm, đưa vào ngọn lửa khí đốt hay đèn cồn, ngọn lửa sẽ nhuộm màu vàng. Khi quan sát ngọn lửa qua kính màu xanh lam thì ngọn lửa nhuộm màu đỏ tía.

D. Dung dịch chế phẩm phải cho phản ứng B của ion calci (Phụ lục 8.1).

E. Dung dịch chế phẩm phải cho phản ứng A của ion clorid (Phụ lục 8.1).

**pH**

Từ 5,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

**Nội độc tố vi khuẩn**

Không quá 0,25 IU/ml.

Tiến hành theo chuyên luận "Phép thử nội độc tố vi khuẩn" (Phụ lục 13.2).

**Định lượng*****Định lượng calci clorid dihydrat***

Lấy chính xác 50,0 ml dung dịch chế phẩm vào bình nón dung tích 250 ml, thêm 5,0 ml *dung dịch magnesi sulfat 0,01 M* (CĐ) và 5 ml *đệm amoniac pH 10,9*, lắc đều. Chuẩn độ bằng *dung dịch Trilon B 0,01 M* (CĐ), sử dụng *dung dịch đen erocrom T* (TT) làm chỉ thị.

Tính kết quả từ hiệu thể tích *dung dịch Trilon B 0,01 M* (CĐ) và thể tích *dung dịch magnesi sulfat 0,01 M* (CĐ) đã thêm vào.

1 ml *dung dịch Trilon B 0,01 M* (CĐ) tương ứng với 1,470 mg  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

***Định lượng kali***

Phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử (Phụ lục 4.4, Phương pháp 1).

*Dung dịch chuẩn*: Tiến hành pha loãng *dung dịch chuẩn kali* nồng độ 600 phần triệu từng bước bằng *nước trao đổi ion* (TT) để thu được *dung dịch chuẩn kali* có nồng độ thích hợp.

*Dung dịch thử*: Tiến hành pha loãng *dung dịch chế phẩm*, từng bước bằng *nước trao đổi ion* (TT), để thu được *dung dịch* có nồng độ kali thích hợp.

***Cách tiến hành***:

Tiến hành đo cường độ phát xạ của *dung dịch chuẩn* và *dung dịch thử* bằng phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử (Phụ lục 4.4), tại bước sóng 766,5 nm.



**Định lượng natri**

Phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử (Phụ lục 4.4, Phương pháp 1).

**Dung dịch chuẩn:** Tiến hành pha loãng dung dịch chuẩn natri nồng độ 200 phần triệu từng bước bằng nước trao đổi ion (TT) để thu được dung dịch chuẩn natri có nồng độ thích hợp.

**Dung dịch thử:** Tiến hành pha loãng dung dịch chế phẩm từng bước bằng nước trao đổi ion (TT), để thu được dung dịch có nồng độ natri thích hợp.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành đo cường độ phát xạ của dung dịch chuẩn và thử bằng phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử (Phụ lục 4.4), tại bước sóng 589,0 nm.

**Định lượng tổng clorid**

Lấy chính xác 20,0 ml dung dịch chế phẩm vào bình nón dung tích 250 ml, thêm 30 ml nước, thêm 50,0 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CE) và 2 ml acid nitric (TT), lắc kỹ. Lọc, rửa tù bằng nước đã được acid hóa bằng acid nitric (TT). Gộp dịch lọc và dịch rửa, định lượng dung dịch bạc nitrat dư bằng dung dịch amoni thiocyanat 0,1 N (CE), chỉ thị là dung dịch sắt (III) amoni sulfat 10 % (TT).

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N tương đương với 3,545 mg Cl.

**Định lượng lactat**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hỗn hợp nước và dung dịch octylamin 2 % (t/t) trong ecetonitril (90 : 10), điều chỉnh hỗn hợp đến pH 7,0 bằng dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch lithi lactat 0,28 % pha trong pha động.

**Dung dịch thử:** Sử dụng dung dịch chế phẩm không pha loãng.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (10 cm x 4,6 mm) được nhồi pha ấnh C (5 µm đến 10 µm), cột Nucleosil C18 là thích hợp.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

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

Tính nồng độ phần trăm lactat, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub> trong lithi lactat chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Dịch truyền bù nước và điện giải, cân bằng toan-kiềm.

**VIÊN NÉN ROTUNDIN*****Tabellae Rotundini***

Là viên nén chứa rotundin.

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

Hàm lượng rotundin,  $C_{21}H_{25}NO_4$ , từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g rotundin, thêm 10 ml nước và 1 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT), lắc để hòa tan, lọc. Dịch lọc làm các phản ứng sau:

Thêm vào 2 ml dịch lọc 1 giọt dung dịch kali dicromat 5 % (TT), xuất hiện tủa vàng.

Thêm vào 2 ml dịch lọc 1 giọt dung dịch natri clorid bão hòa (TT), xuất hiện tủa trắng.

Thêm vào 2 ml dịch lọc 1 giọt dung dịch kali fericyanid 5 % (TT), xuất hiện tủa vàng, màu tủa chuyển dần sang xanh lục sau đó sang xanh lam khi đun nóng nhẹ.

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

C. Nghiền lượng bột viên tương ứng 90 mg rotundin với 20 ml ether (TT), lọc, bốc hơi dịch lọc đến khô. Sấy cần trong chân không ở nhiệt độ 80 °C trong 3 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của rotundin chuẩn.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg rotundin vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml methanol (TT) và lắc siêu âm 5 min để hòa tan, pha loãng bằng pha động đến vạch, lắc đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hút 1,0 ml dung dịch thử vào bình định mức 100 ml, pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Tiến hành sắc ký với các điều kiện như phần Định lượng, với thời gian chạy sắc ký bằng hai lần thời gian lưu của pic chính.

Yêu cầu: Tổng diện tích của các pic tạp thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc và pha loãng dịch lọc hai lần với dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) nếu là viên có hàm lượng 60 mg. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 281 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng rotundin,  $C_{21}H_{25}NO_4$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 155 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 281 nm.

Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % lượng rotundin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm pH 6,5: Hỗn hợp dung dịch kali dihydrophosphat 0,05 M và dung dịch natri heptansulfonat 0,05 M (1 : 1) có chứa 0,2 % triethylamin (TT), điều chỉnh pH đến  $6,5 \pm 0,05$  bằng acid phosphoric (TT).

Pha động: Dung dịch đệm pH 6,5 - methanol (35 : 65). Có thể điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

## TCVN I-3:2017

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 25 mg rotundin vào bình định mức dung tích 50 ml, thêm 10 ml *methanol* (TT) và lắc siêu âm 5 min để hòa tan, pha loãng bằng pha động đến vạch, lắc đều và lọc. Hút 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác 25 mg rotundin chuẩn và tiến hành tương tự dung dịch thử.

**Điều kiện sắc ký:**

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

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Số đĩa lý thuyết của cột tính trên pic rotundin không được ít hơn 2500. Hệ số đối xứng thu được từ pic chính rotundin không được lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trong 6 lần tiêm lặp lại không được quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng,  $C_{21}H_{25}NO_4$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của rotundin trong dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{21}H_{25}NO_4$  của rotundin chuẩn.

**Bảo quản**

Đề trong lọ kín, ở nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

An thần, an dụ.

**Hàm lượng thường dùng**

30 mg và 60 mg.

**BỘT PHA HỖN DỊCH UỐNG ROXITHROMYCIN**  
*Pulveres Roxithromycini ad suspensionum peroralem*

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa roxithromycin. Có thể có thêm các tá dược thích hợp tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định hỗn dịch....

Hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Hỗn dịch thuốc" (Phụ lục 1.5).

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng roxithromycin,  $C_{41}H_{78}N_2O_{16}$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Bột khô toí, không bị ẩm, vón, màu sắc đồng nhất.

**Định tính**

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

**Giới hạn kiểm**

Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với 15 mg roxithromycin, thêm 10 ml nước không có carbon dioxide (TT), lắc kỹ, pH của hỗn dịch thu được từ 7,0 đến 9,0 (Phụ lục 6.2).

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 9.6).

Cân chính xác khoảng 1,0 g chế phẩm, sấy ở 80 °C trong chân không đến khối lượng không đổi.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch đệm acetat pH 5,5 (sử dụng 900 ml cho gói có hàm lượng 50 mg, 500 ml cho gói có hàm lượng 25 mg)

*Dung dịch đệm acetat pH 5,5:* Hòa tan 5,44 g natri acetat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,5 bằng acid acetic băng (TT).

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Cách tiến hành:*

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động và điều kiện sắc ký* thực hiện như trong phần Định lượng với thể tích tiêm là 50 µl.

*Dung dịch thử:* Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc (bỏ dịch lọc đầu).

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác một lượng roxithromycin chuẩn, hòa tan trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,08 mg/ml (0,05 mg/ml cho gói có hàm lượng 25 mg).

*Yêu cầu:* Không ít hơn 80 % (Q) lượng roxithromycin,  $C_{41}H_{78}N_2O_{16}$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Dung dịch amoni dihydrophosphat 0,067 M được chỉnh đến pH 6,5 bằng triethylamin - acetonitril (85 : 35).

*Dung dịch phân giải:* Hòa tan một lượng roxithromycin chuẩn và erythromycin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ mỗi chất khoảng 1,0 mg/ml.

*Dung dịch chuẩn:* Hòa tan một lượng roxithromycin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,5 mg/ml.

*Dung dịch thử:* Cân 20 gói, tính khối lượng trung bột thuốc trong gói, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg roxithromycin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động và lắc siêu âm 20 min. Pha loãng bằng pha động đến định mức, lắc đều, lọc.

*Điều kiện sắc ký:*

## **TCVN I-3:2017**

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn.

Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu của roxithromycin khoảng 14 min.

Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic roxithromycin và erythromycin không nhỏ hơn 15,0;

Độ phân giải giữa pic roxithromycin và pic tạp (thời gian lưu tương đối khoảng 0,95) không nhỏ hơn

1,0; Độ phân giải giữa pic roxithromycin và pic tạp (thời gian lưu tương đối khoảng 1,2) không nhỏ hơn

2,0; Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic roxithromycin từ các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn

không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Căn cứ vào diện tích pic thu được

từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của roxithromycin chuẩn, tính hàm lượng

roxithromycin,  $C_{41}H_{70}N_2O_{15}$ , có trong một đơn vị chế phẩm.

### **Bảo quản**

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

### **Loại thuốc**

Thuốc kháng sinh nhóm macrolid.

### **Hàm lượng thường dùng**

25 mg; 50 mg và 75 mg.

**VIÊN NÉN ROXITHROMYCIN****Tabellae Roxithromycin**

Là viên nén bao phim chứa roxithromycin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén", mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng roxithromycin,  $C_{41}H_{78}N_2O_{15}$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu giỏ quay.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch đệm acetat pH 5,5 (sử dụng 600 ml cho viên có hàm lượng 50 mg).

*Dung dịch đệm acetat pH 5,5:* Hòa tan 5,44 g natri acetat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,5 bằng acid acetic băng (TT).

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:*

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động và điều kiện sắc ký thực hiện như trong phần Định lượng với thể tích tiêm là 50  $\mu$ l.*

*Dung dịch thử:* Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc (bỏ dịch lọc đầu).

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác một lượng roxithromycin chuẩn, hòa tan trong môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,16 mg/ml (0,08 mg/ml cho viên có hàm lượng 75 mg và 50 mg).

*Yêu cầu:* Không ít hơn 80 % (Q) lượng roxithromycin,  $C_{41}H_{78}N_2O_{15}$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động, dung dịch phân giải, điều kiện sắc ký:* Tiến hành theo phần Định lượng.

*Dung dịch thử:* Lấy 10 viên, bóc bỏ lớp bao phim và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg roxithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động và lắc siêu âm 20 min. Pha loãng bằng pha động đến định mức, lắc đều, lọc.

*Dung dịch đối chiếu:* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử bằng pha động đến vừa đủ 100,0 ml.

*Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ không được dưới 20 % của thang đo.

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch thử, ghi sắc ký đồ trong khoảng thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của pic roxithromycin. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic phụ nào không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %), tổng diện tích tất cả các pic tạp không được lớn hơn 4,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4,5 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %) và bỏ qua các pic tá được có thời gian lưu tương đối nhỏ hơn hoặc bằng 0,3.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Dung dịch amoni dihydrophosphat 0,067 M được chỉnh đến pH 6,5 bằng triethylamin - acetonitril (65 : 35).

## TCVN I-3:2017

**Dung dịch phân giải:** Hòa tan một lượng roxithromycin chuẩn và erythromycin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ mỗi chất khoảng 1,0 mg/ml.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng roxithromycin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1,0 mg/ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên (đã loại bỏ lớp bao phim nếu cần) và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg roxithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động và lắc siêu âm 20 min. Pha loãng bằng pha động đến định mức, lắc đều, lọc.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, dung dịch chuẩn.

Trên sắc ký đồ thu được, thời gian lưu của roxithromycin khoảng 14 min.

Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic roxithromycin và erythromycin không nhỏ hơn 15,0;

Độ phân giải giữa pic roxithromycin và pic tạp (thời gian lưu tương đối khoảng 0,95) không nhỏ hơn

1,0; Độ phân giải giữa pic roxithromycin và pic tạp (thời gian lưu tương đối khoảng 1,2) không nhỏ hơn

2,0; Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic roxithromycin từ các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của roxithromycin chuẩn, tính hàm lượng roxithromycin,  $C_{41}H_{76}N_2O_{16}$ , có trong một đơn vị chế phẩm.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín.

Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc kháng sinh nhóm macrolid.

**Hàm lượng thường dùng**

50 mg; 75 mg; 150 mg.

**VIÊN NÉN RUTIN VÀ ACID ASCORBIC*****Tabellae Rutini et Acidi ascorbici***

Là viên nén bao đường có chứa đồng lượng rutin và acid ascorbic.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén", mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng rutin,  $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng acid ascorbic,  $C_6H_8O_6$ , từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Cần một lượng bột viên đã loại bỏ lớp bao tương ứng với 0,2 g acid ascorbic, thêm 20 ml nước, lắc kỹ trong 5 min, lọc. Cần để định tính rutin, dịch lọc (A) để định tính acid ascorbic.

A. Rửa cần ở trên 3 lần, mỗi lần với 10 ml nước. Chuyển giấy lọc cùng cần vào cốc có mỏ, thêm 10 ml ethanol (TT) nóng, khuấy kỹ, lọc (dịch lọc B). Lấy 3 ml dịch lọc B, thêm 5 giọt acid hydrochloric (TT) và khoảng 10 mg kẽm bột (TT), màu của dung dịch chuyển dần sang đỏ.

B. Lấy 5 ml dịch lọc B, thêm 1 giọt dung dịch sắt (III) clorid 3 % (TT) xuất hiện màu nâu hơi lục.

C. Lấy 5 ml dịch lọc A, thêm 0,5 ml dung dịch bạc nitrat 2 % (TT), để yên sẽ xuất hiện tủa xám đen.

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi triển khai: Ethanol - nước (120 : 20).*

*Dung dịch thử: Lấy 5 ml dịch lọc A, pha loãng thành 10 ml với nước.*

*Dung dịch đối chiếu: Dung dịch acid ascorbic đối chiếu 0,5 %.*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.*

**Định lượng**

Cân 20 viên đã loại bỏ lớp bao, cân xác định khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn.

**Định lượng rutin**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Methanol - dung dịch đệm phosphat pH 3,0 - tetrahydrofuran (10 : 70 : 20).*

*Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg rutin chuẩn vào trong bình định mức 50 ml, hòa tan và pha loãng bằng methanol (TT) đến định mức, trộn đều. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động, trộn đều.*

*Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg rutin chuyển vào trong 1 bình định mức 50 ml, thêm 35 ml methanol (TT), lắc siêu âm 15 min và thêm methanol (TT) đến định mức, trộn đều, lọc qua giấy lọc, bỏ phần dịch lọc đầu. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động, trộn đều.*

*Điều kiện sắc ký:*

*Cột kích thước (25 cm  $\times$  4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5  $\mu$ m).*

*Nhiệt độ cột: 40 °C*

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

*Tốc độ dòng: 1 ml/min.*

*Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.*

*Cách tiến hành:*

*Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic rutin trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.*

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

*Tính hàm lượng rutin,  $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$ , trong một viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$  của rutin chuẩn.*



## **TCVN I-3:2017**

### ***Định lượng acid ascorbic***

Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg acid ascorbic, thêm 50 ml hỗn hợp gồm nước mới đun sôi để nguội và dung dịch acid acetic 1 M (TT) (10 : 1), lắc kỹ. Thêm 1ml dung dịch hồ tinh bột (TT) và định lượng bằng dung dịch iod 0,1 N (CĐ) cho đến khi xuất hiện màu xanh lam bền vững ít nhất trong 30 s.

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

### **Bảo quản**

Trong bao bì kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng, tránh để tiếp xúc với kim loại.

### **Loại thuốc**

Bảo vệ thành mạch.

### **Hàm lượng thường dùng**

Rutin 50 mg, acid ascorbic 50 mg.

**VIÊN NÉN RUTIN*****Tabletiae Rutini***

Là viên nén chứa rutin.

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

Hàm lượng rutin,  $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic rutin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Lấy một lượng bột viên tương đương với khoảng 0,05 g rutin, thêm 20 ml ethanol 90 % nóng. Lắc kỹ để hòa tan rutin. Lọc. Lấy 2 ml dịch lọc, thêm vài giọt acid hydrochloric đậm đặc (TT) và một lượng nhỏ kẽm bột (TT). Dung dịch chuyển sang màu đỏ.

Lấy 2 ml dịch lọc, thêm vài giọt dung dịch sắt (III) clorid 3 % sẽ xuất hiện màu nâu hơi lục.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Methanol - dung dịch đệm phosphat pH 3,0 - tetrahydrofuran (10 : 70 : 20).*

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 50 mg rutin chuẩn vào trong bình định mức 50 ml, hòa tan và pha loãng bằng methanol (TT) đến định mức, trộn đều. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động, trộn đều.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg rutin chuyển vào trong 1 bình định mức 50 ml, thêm 35 ml methanol (TT), lắc siêu âm 15 min và thêm methanol (TT) đến định mức, trộn đều, lọc qua giấy lọc, bỏ phần dịch lọc đầu. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động, trộn đều.

*Điều kiện sắc ký :*

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

Nhiệt độ cột : 40 °C

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic rutin trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng rutin,  $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$ , có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$  trong rutin chuẩn.

**Bảo quản**

Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.

**Hàm lượng thường dùng**

20 mg, 50 mg, 100 mg.



**VIÊN NÉN SALBUTAMOL****Tabellae Salbutamol**

Là viên nén chứa salbutamol sulfat.

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

Hàm lượng salbutamol,  $C_{13}H_{21}NO_3$ , từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 2,5 mg salbutamol với 50 ml dung dịch natri tetraborat 2 %. Thêm 1 ml dung dịch aminopyrazolon 3 %, 10 ml dung dịch kali fericyanid 2 % và 10 ml cloroform (TT). Lắc đều và để phân lớp, lớp cloroform có màu đỏ cam.

B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 4.4).

Tiến hành như phần Tạp chất liên quan, chấm 2  $\mu$ l mỗi dung dịch sau:

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với 10 mg salbutamol, thêm 10 ml methanol 80 % (t/t), khuấy kỹ, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 12 mg salbutamol sulfat chuẩn trong 10 ml methanol 80 % (t/t).

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về màu sắc, kích thước và giá trị  $R_f$ .

C. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 4 mg salbutamol với 10 ml nước, lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng của ion sulfat (Phụ lục 8.1).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 4.4).

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - propan-2-ol - nước - amoniac 13,5 M (50 : 30 : 16 : 4)

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 10 mg salbutamol với 1 ml nước trong 15 phút.

Ly tâm gạn lấy phần dịch trong.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch salbutamol sulfat chuẩn nồng độ 0,0080 % trong nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 20  $\mu$ l mỗi dung dịch lên bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, để khô bản mỏng ở nhiệt độ phòng, đặt bản mỏng trong bình bão hòa hơi diethylamin (TT) trong vài phút. Lấy ra, phun lên bản mỏng dung dịch acid sulfanilic diazo hóa (TT). Bất kỳ vết nào ngoài vết chính có trong sắc ký đồ của dung dịch thử phải không được đậm hơn vết thu được trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, bỏ qua vết màu hồng ở gần điểm xuất phát.

**Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và điều kiện sắc ký như phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cho một viên thuốc vào một bình định mức dung tích 25 ml, thêm khoảng 20 ml pha động, lắc đến khi viên rã hoàn toàn, thêm pha động đến định mức, lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch chuẩn salbutamol sulfat trong pha động có nồng độ tương đương với nồng độ của dung dịch thử.

**Định lượng**

Viên có hàm lượng salbutamol 2 mg hoặc ít hơn: Lấy giá trị trung bình của kết quả 10 lần thử nghiệm trong xác định độ đồng đều hàm lượng.

Viên có hàm lượng trên 2 mg thì tiến hành như sau:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch natri dihydrophosphat pH 3,1 - methanol (85 : 15).

Dung dịch natri dihydrophosphat pH 3,1: Hòa tan 11,04 g natri dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, chỉnh đến pH 3,1 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa salbutamol sulfat chuẩn trong pha động có nồng độ 96  $\mu$ g/ml.

## TCVN I-3:2017

**Dung dịch thử.** Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 4 mg salbutamol vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 40 ml pha động, lắc để hòa tan và thêm pha động đến định mức. Lắc đều, lọc.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 276 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết, tính trên pic salbutamol sulfat, phải lớn hơn 3000.

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

Tính hàm lượng salbutamol,  $C_{13}H_{21}NO_3$ , có trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{13}H_{21}NO_3$  trong salbutamol sulfat chuẩn. Hệ số chuyển đổi từ salbutamol sulfat sang salbutamol là 0,83.

**Bảo quản**

Trong lọ nút kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc kích thích thụ thể  $\beta_2$  giao cảm.

**Hàm lượng thường dùng**

2 mg, 4 mg, 8 mg.

**VIÊN NÉN SẮT FUMARAT VÀ ACID FOLIC***Tabellae Ferrosi fumaratis et Acidi folici*

Là viên nén bao phim chứa sắt fumarat và acid folic.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén", mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng sắt fumarat,  $C_4H_2FeO_4$  từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng acid folic,  $C_{19}H_{19}N_7O_6$  từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

*Chú ý: Tiến hành các phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng.*

**Định tính**

A. Trong phần Định lượng acid folic, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng thời gian lưu với pic acid folic trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Cân một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,8 g sắt fumarat, thêm 25 ml hỗn hợp đồng thể tích acid hydrochloric (TT) và nước, đun trên cách thủy 15 min, để nguội và lọc. Giữ cặn cho phép thử C. Dịch lọc phải cho các phản ứng của sắt (II) (Phụ lục 8.1).

C. Rửa cặn thu được trong phép thử B bằng dung dịch acid hydrochloric 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 cặn thu được với 2 ml dung dịch natri carbonat 10 % (TT) và thêm 2 giọt đến 3 giọt dung dịch kali permanganat 5 % (TT). Màu nâu sẽ xuất hiện ngay lập tức.

**Sắt (III)**

Không được quá 5,0 % trong sắt fumarat.

Cân chính xác một lượng bột viên chứa khoảng 1,5 g sắt fumarat vào bình nón nút mài, thêm hỗn hợp gồm 100 ml nước và 10 ml acid hydrochloric (TT), lắc kỹ và đun nhanh tới sôi. Để sôi 15 s, làm nguội nhanh, thêm 3 g kali iodid (TT), đậy nắp, để yên trong chỗ tối 15 min và chuẩn độ iod giải phóng bằng dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ), dùng dung dịch hồ tinh bột (TT) làm chỉ thị.

Song song tiến hành một mẫu trắng trong cùng điều kiện.

Hiệu số giữa hai lần chuẩn độ không được quá 13,4 ml.

**Độ đồng đều hàm lượng acid folic**

Chế phẩm có hàm lượng acid folic ít hơn 2 mg phải đáp ứng yêu cầu "Độ đồng đều hàm lượng" (Phụ lục 11.2).

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hỗn hợp gồm 135 ml methanol (TT) và 800 ml dung dịch chứa natri perchlorat 0,938 % và kali dihydrophosphat 0,075 %, điều chỉnh pH đến 7,2 bằng dung dịch kali hydroxyd 0,1 M và pha loãng bằng nước thành 1000 ml, lắc đều.

*Dung môi hòa tan:* Hỗn hợp gồm 800 thể tích dung dịch dikali hydrophosphat 0,57 % và 135 thể tích methanol (TT).

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch acid folic chuẩn 0,0007 % trong dung môi hòa tan.

*Dung dịch thử:* Cho một viên thuốc vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml dung môi hòa tan, lắc siêu âm 5 min, lắc cơ học thêm 15 min nữa, thêm dung môi hòa tan đến định mức, lắc đều, lọc. Pha loãng dịch lọc nếu cần với dung môi hòa tan để được dung dịch có nồng độ acid folic tương đương với nồng độ của dung dịch chuẩn.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh 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:*

## TCVN I-3:2017

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic acid folic trên sắc ký đồ thu được giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0%. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng acid folic,  $C_{19}H_{19}N_7O_6$ , trong mỗi viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử và dung dịch chuẩn và dựa vào hàm lượng  $C_{19}H_{19}N_7O_6$  của acid folic chuẩn.

### Định lượng

Cân 20 viên (đã loại bỏ vỏ bao), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn.

#### Định lượng sắt fumarat

Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,3 g sắt fumarat, thêm 7,5 ml *dung dịch acid sulfuric 1 M (TT)* vừa đun nóng nhẹ vừa lắc để phân tán và hòa tan. Để nguội, thêm 25 ml *nước* và chuẩn độ ngay lập tức bằng *dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CE)*, dùng *dung dịch feroin sulfat (TT)* làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CE)* tương đương với 16,99 mg  $C_4H_2FeO_4$ .

#### Định lượng acid folic

Đối với chế phẩm có hàm lượng acid folic ít hơn 2 mg, lấy giá trị trung bình của 10 viên trong phép thử Độ đồng đều hàm lượng acid folic.

Đối với chế phẩm có hàm lượng acid folic bằng 2 mg hoặc lớn hơn, tiến hành định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). *Pha động, dung môi hòa tan, dung dịch chuẩn, điều kiện sắc ký và cách tiến hành:* Như mô tả trong mục Độ đồng đều hàm lượng acid folic.

*Dung dịch thử:* Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với 0,35 mg acid folic vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml *dung môi hòa tan*, lắc siêu âm 5 min, lắc cơ học thêm 15 min nữa, thêm *dung môi hòa tan* đến định mức, lắc đều và lọc.

Tính hàm lượng acid folic,  $C_{19}H_{19}N_7O_6$ , trong mỗi viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ *dung dịch thử*, *dung dịch chuẩn* và hàm lượng  $C_{19}H_{19}N_7O_6$  của acid folic chuẩn.

### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Điều trị thiếu máu.

### Hàm lượng thường dùng

200 mg sắt fumarat, 1 mg acid folic.

**VIÊN NÉN SẮT (II) SULFAT*****Tabellae Ferrosi sulfatis***

Là viên nén bao đường chứa sắt (II) sulfat.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng sắt (II) sulfat,  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Lấy một lượng bột viên tương đương khoảng 0,25 g sắt (II) sulfat, thêm 20 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT)*, lắc kỹ, lọc. Dịch lọc phải cho các phản ứng của sắt (II) và sulfat (Phụ lục 8.1).

**Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4).

*Thiết bị*: Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan*: 900 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*.

*Tốc độ quay*: 50 r/min.

*Thời gian*: 45 min.

*Cách tiến hành*: Xác định lượng sắt (II) sulfat,  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , bằng phương pháp quang phổ hấp phụ nguyên tử (Phụ lục 4.4), đo ở bước sóng 248,3 nm.

*Dung dịch đối chiếu*: Dung dịch sắt chuẩn pha loãng với *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* đến nồng độ thích hợp.

*Dung dịch thử*: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc và pha loãng dịch lọc với *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* đến nồng độ thích hợp.

*Yêu cầu*: Không được ít hơn 75 % (Q) lượng sắt (II) sulfat,  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

Cân 20 viên đã loại bỏ lớp bao, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn.

Cân chính xác một lượng bột viên tương đương khoảng 0,5 g sắt (II) sulfat cho vào bình nón 250 ml, thêm 25 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và 50 ml *nước* mới đun sôi để nguội, lắc kỹ để hòa tan. Chuẩn độ ngay bằng *dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CE)* với *dung dịch feroin sulfat (TT)* làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CE)* tương đương với 27,80 mg  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ .

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Bổ sung sắt, điều trị thiếu máu.

**Hàm lượng thường dùng**

200 mg.





**THUỐC BỘT SORBITOL***Pulveres Sorbitoli*

Là thuốc bột chứa sorbitol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng sorbitol,  $C_6H_{14}O_6$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Bột trắng, vị ngọt.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Propanol - ethyl acetat - nước (70 : 20 : 10)*

*Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20,0 ml bằng cùng dung môi.*

*Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg sorbitol chuẩn trong nước và pha loãng thành 20,0 ml bằng cùng dung môi.*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 17 cm. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và phun dung dịch acid 4-amino-benzoic (TT). Để khô bản mỏng trong luồng khí lạnh đến khi aceton bay hết. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 15 min. Để nguội và phun dung dịch natri periodat 0,2 %, để khô bản mỏng trong luồng khí lạnh. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 15 min. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước tương ứng với vết chính của dung dịch đối chiếu.*

B. Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương khoảng 7 g sorbitol trong 10 ml nước. Lấy 1 ml dung dịch này, thêm 2 ml dung dịch sắt (II) sunfat 8 % (TT) và 1 ml dung dịch natri hydroxyd 20 % (TT), dung dịch xuất hiện màu xanh lam chuyển dần sang xanh lục nhưng không được có tủa đục.

C. Lấy 3 ml dung dịch pyrocatechol 10 % mới pha, làm lạnh trong nước đá, thêm 6 ml acid sulfuric (TT). Thêm vào 3 ml hỗn hợp trên 0,3 ml dung dịch chế phẩm có nồng độ sorbitol khoảng 10 % trong nước không có carbon dioxyd (TT), đun nóng nhẹ 30 s, có màu hồng xuất hiện.

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 9.6)

(0,5 g, sấy chân không ở 80 °C, phosphor pentoxyd, 3 h).

**Định lượng**

Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương khoảng 0,4 g sorbitol vào bình định mức 100 ml, thêm nước đến định mức. Lắc đều. Lấy chính xác 10 ml dung dịch trên vào bình nón 250 ml, thêm 20 ml dung dịch natri periodat 2,14 % (TT) và 2 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT), đun nóng trên cách thủy đúng 15 min. Để nguội, thêm 3 g natri hydrocarbonat (TT) bằng cách thêm từng lượng nhỏ, thêm chính xác 25,0 ml dung dịch natri arsenit 0,1 M (CE), lắc đều và thêm 5 ml dung dịch kali iodid 20 % (TT), để yên 15 min. Chuẩn độ bằng dung dịch iod 0,1 N (CE) đến màu vàng.

Tiến hành song song với mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch iod 0,1 N (CE) tương đương với 1,822 mg  $C_6H_{14}O_6$ .

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc nhuận tràng thẩm thấu.

**Hàm lượng thường dùng**

5 g.



**THUỐC TIÊM SPARTEIN SULFAT*****Injectio Sparteini sulfatis***

Là dung dịch vô khuẩn của spartein sulfat trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng của spartein sulfat,  $C_{16}H_{26}N_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Diethylamin - ethyl acetat - cyclohexan (5 : 25 : 70)*

*Dung dịch thử:* Làm bay hơi một thể tích chế phẩm tương đương khoảng 0,1 g spartein sulfat, hòa tan cẩn trong *methanol (TT)* vừa đủ 5 ml.

*Dung dịch đối chiếu:* Hòa tan 0,1 g spartein sulfat chuẩn trong *methanol (TT)* vừa đủ 5 ml.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai bản mỏng đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 5 min. Để nguội và phun *dung dịch kali iodobismuthat (TT)* tới khi xuất hiện các vết. Trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử phải tương đương với vết chính của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

B. Làm bay hơi một thể tích chế phẩm tương đương khoảng 1 g spartein sulfat, hòa tan cẩn trong 10 ml *nước*. Thêm 1 ml *dung dịch thủy ngân (II) clorid (TT)* vào 5 ml dung dịch trên, không tạo thành tủa. Thêm từng giọt vừa thêm vừa lắc mạnh 0,5 ml *acid hydrochloric (TT)*, tủa xuất hiện. Thêm 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)* vào phần dung dịch còn lại, tạo thành một lớp đục như sữa, đun nóng nhẹ trong cách thủy sẽ tụ lại thành từng giọt dầu nhỏ trên bề mặt.

C. Chế phẩm cho phản ứng của sulfat (Phụ lục 8.1).

**pH**

3,0 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

**Định lượng**

Lấy chính xác một lượng chế phẩm tương đương khoảng 0,5 g spartein sulfat cho vào một bình gạn, thêm 8 ml *amoniac (TT)*. Chiết 4 lần bằng *ether (TT)*, mỗi lần 20 ml. Lọc dịch chiết ether qua một phễu có miếng bông nhỏ, trên có khoảng 2 g *natri sulfat khan (TT)*. Rửa phễu bằng 10 ml *ether (TT)*. Tập trung dịch chiết và dịch rửa, làm bốc hơi ether trên cách thủy đến khi còn khoảng 10 ml thì làm khô bằng một luồng không khí. Hòa cẩn với 20 ml *ethanol 90 %*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ)*, dùng *dung dịch đỏ methyl (TT)* làm chỉ thị. Song song làm một mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 0,04224 g  $C_{16}H_{26}N_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5H_2O$ .

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Trợ tìm.

**Hàm lượng thường dùng**

Dung dịch tiêm 5 %.



**VIÊN NÉN SPIRAMYCIN*****Tabellae Spiramycinī***

Là viên nén bao phim chứa spiramycin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén", mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng spiramycin, phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Hòa một lượng bột viên đã nghiền mịn chứa khoảng 400 000 IU spiramycin trong 100 ml *methanol* (TT), lọc. Hút 1 ml dịch lọc pha loãng thành 100 ml bằng *methanol* (TT). Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở dải sóng từ 220 nm đến 350 nm có cực đại hấp thụ tại bước sóng 232 nm.

B. Hòa một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 2 000 000 IU spiramycin trong 10 ml dung dịch *acid sulfuric* 0,05 M (TT), thêm 25 ml nước, lắc đều và lọc. Điều chỉnh dịch lọc đến pH 8 bằng dung dịch *natri hydroxyd* 0,1 M và pha loãng với nước thành 50 ml. Thêm vào 5 ml dung dịch này 2 ml hỗn hợp nước - *acid sulfuric* (1 : 2), xuất hiện màu nâu.

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

*Bản mỏng: Silica gel G.*

*Dung môi khai triển: Isopropanol - dung dịch amoni acetat 15 % đã điều chỉnh về pH 9,8 bằng dung dịch natri hydroxyd 40 % - ethyl acetat (4 : 8 : 9).* Trộn đều hỗn hợp, để yên tách lớp và sử dụng lớp trên.

*Dung dịch thử:* Lắc một lượng bột viên tương ứng với 160 000 IU spiramycin với 10 ml *methanol* (TT), lọc.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Dung dịch 0,4 % spiramycin chuẩn trong *methanol* (TT).

*Dung dịch đối chiếu (2):* Dung dịch 0,4 % erythromycin A chuẩn trong *methanol* (TT).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô tự nhiên ở nhiệt độ phòng. Sau đó phun lên bản mỏng dung dịch *anisaldehyd* trong *ethanol* (TT), sấy bản mỏng ở 110 °C trong 5 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc, kích thước và phải khác với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

**Định lượng**

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 400 000 IU spiramycin vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml *methanol* (TT), lắc siêu âm 15 min, để nguội đến nhiệt độ phòng, thêm *methanol* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều, ly tâm lấy dịch trong. Tiến hành định lượng theo chuyên luận "Xác định hoạt lực kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục 13.9)

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, bảo quản nơi thoáng mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc kháng sinh.

**Hàm lượng thường dùng**

375 000 IU; 1 500 000 IU; 3 000 000 IU.



**BỘT PHA TIÊM STREPTOMYCIN**  
*Streptomycini pro Iniectione*

Bột pha tiêm streptomycin là bột vô khuẩn của streptomycin sulfat đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chỉ pha với "nước vô khuẩn để tiêm" ngay trước khi dùng.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng streptomycin,  $C_{21}H_{39}N_7O_{12}$ , trong chế phẩm phải từ 95,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Bột màu trắng hoặc gần như trắng.

**Định tính**

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

*Bản mỏng:* Trộn 0,3 g carbomer (TT) với 240 ml nước, để yên trong 1 h và thỉnh thoảng lắc nhẹ, điều chỉnh pH đến 7,0 bằng cách vừa thêm từ từ dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT) vừa lắc, thêm 30 g silica gel H (TT), trộn đều để được hỗn dịch đồng nhất. Tráng bản mỏng dày 0,75 mm từ hỗn dịch thu được. Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 1 h, để nguội và sử dụng ngay.

*Dung môi khai triển:* Dung dịch kali dihydrophosphat 7 %.

*Thuốc thử hiện màu:* Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch 1,3-dihydroxynaphthalen 0,2 % trong ethanol 96 % và dung dịch acid sulfuric 46 %.

*Dung dịch thử:* Pha một lượng bột chế phẩm trong nước để có nồng độ streptomycin khoảng 0,08 %.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Dung dịch streptomycin sulfat chuẩn 0,1 %.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Dung dịch chứa kanamycin monosulfat chuẩn, neomycin sulfat chuẩn và streptomycin sulfat chuẩn trong nước, nồng độ mỗi chất là 0,1 %.

*Cách tiến hành:*

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm. Làm khô bản mỏng bằng một luồng không khí ấm, phun thuốc thử hiện màu, sấy bản mỏng ở 150 °C trong khoảng 5 min đến 10 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho ba vết tách ra rõ ràng.

B. Hòa tan 5 mg đến 10 mg bột thuốc trong 4 ml nước, thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Đun nóng trong cách thủy 4 min. Thêm hơi dư dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT) và 0,1 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT), màu tím tạo thành.

C. Chế phẩm phải có phản ứng đặc trưng của ion sulfat (Phụ lục 8.1).

**Giới hạn acid - kiềm**

Dung dịch chế phẩm chứa 25 % streptomycin có pH từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 7,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,0 g, 60 °C, phosphor pentoxyd, áp suất không quá 0,1 kPa, 24 h).

**Streptomycin B**

Không được quá 3 %.

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

*Bản mỏng:* Silica gel G.

*Dung môi khai triển:* Acid acetic băng -methanol - toluen (25 : 25 : 50).

*Thuốc thử hiện màu:* Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch 1,3-dihydroxynaphthalen 0,2 % trong ethanol 96 % và dung dịch acid sulfuric 20 % (t/t). Thuốc thử chỉ pha ngay trước khi dùng.

*Dung dịch thử:* Hòa tan một lượng chế phẩm có chứa khoảng 0,16 g streptomycin trong hỗn hợp acid sulfuric - methanol (3 : 97) mới pha và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi. Đun hồi lưu trong 1 h,



## TCVN I-3:2017

làm nguội, tráng sinh hàn với *methanol* (TT) và pha loãng thành 20 ml với *methanol* (TT) (dung dịch 1 %).

**Dung dịch đối chiếu:** Hòa tan 36 mg *manose* (TT) trong 5 ml hỗn hợp *acid sulfuric* - *methanol* (3 : 97) mới pha. Đun hồi lưu trong 1 h, làm nguội, tráng sinh hàn bằng *methanol* (TT) và pha loãng thành 50 ml bằng *methanol* (TT). Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 50 ml với *methanol* (TT). Dung dịch thu được chứa một lượng tương đương 0,03 % streptomycin B (1 mg *manose* tương đương với 4,13 mg streptomycin B).

### **Cách tiến hành:**

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí, phun thuốc thử hiện màu, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 5 min. Trên sắc ký đồ dung dịch thử, vết tương ứng với streptomycin B không được đậm hơn vết thu được từ dung dịch đối chiếu.

### **Nội độc tố vi khuẩn**

Tiến hành thử theo chuyên luận "Phép thử nội độc tố vi khuẩn" (Phụ lục 13.2).

Hòa tan một lượng chế phẩm trong nước BET để thu được dung dịch có nồng độ streptomycin 10 mg/ml (dung dịch A). Nồng độ giới hạn nội độc tố của dung dịch A là 2,5 đơn vị trong 1 ml. Giá trị độ pha loãng tối đa của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

### **Định lượng**

Cân nhanh thuốc trong 20 lọ, tính khối lượng trung bình của thuốc trong lọ và trộn đều nhanh. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng khoảng 0,33 g streptomycin hòa tan trong nước vừa đủ 100,0 ml và tiến hành định lượng theo chuyên luận "Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật" (Phụ lục 13.9).

Tính hàm lượng streptomycin trong một đơn vị chế phẩm so với lượng ghi trên nhãn.

Hoạt lực lý thuyết của streptomycin là 1000 IU trong 1 mg.

### **Bảo quản**

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

### **Hàm lượng thường dùng**

1000 mg, tính theo streptomycin.

**VIÊN NÉN SULFADOXIN VÀ PYRIMETHAMIN*****Tabletæ Sulfadoxini et Pyrimethamini***

Là viên nén chứa sulfadoxin và pyrimethamin.

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

Hàm lượng sulfadoxin,  $C_{12}H_{14}N_4O_4S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng pyrimethamin,  $C_{12}H_{13}ClN_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

**Bản mỏng:** Silica gel GF<sub>254</sub> dày 0,25 mm.

**Dung môi khai triển:** Heptan - cloroform - dung dịch methanol 5 % (t/t) trong ethanol - acid acetic băng (4 : 4 : 4 : 1).

**Dung dịch thử:** Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg sulfadoxin, thêm 10 ml dung dịch amoniac 2 % (t/t) trong methanol, lắc kỹ trong 3 min và lọc.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Dung dịch sulfadoxin chuẩn có nồng độ 10 mg/ml trong dung dịch amoniac 2 % (t/t) trong methanol.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Dung dịch pyrimethamin chuẩn có nồng độ 0,5 mg/ml trong dung dịch amoniac 2 % (t/t) trong methanol.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với hai vết chính trên sắc ký đồ của các dung dịch đối chiếu về vị trí và màu sắc.

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

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường:** 1000 ml đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT).

**Tốc độ quay:** 75 r/min.

**Thời gian:** 30 min.

**Tiến hành:** Lấy một phần dung dịch môi trường để hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với pha động (nếu cần). Tiến hành định lượng sulfadoxin và pyrimethamin hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký và dung dịch chuẩn như phần Định lượng.

**Yêu cầu:**

Không ít hơn 60 % lượng sulfadoxin,  $C_{12}H_{14}N_4O_4S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Không ít hơn 60 % lượng pyrimethamin,  $C_{12}H_{13}ClN_4$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

**Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).**

**Pha động:** Dung dịch đệm pH 5,9 - acetonitril (4 : 1).

**Dung dịch đệm pH 5,9:** Thêm 1 ml triethylamin và 200 ml acetonitril vào 700 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,9 bằng dung dịch acid acetic 1 %, sau đó thêm nước vừa đủ 1000 ml, trộn đều, lọc.

**Dung dịch chuẩn gốc sulfadoxin:** Cân chính xác khoảng 500 mg sulfadoxin chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 35 ml acetonitril (TT), lắc kỹ để hòa tan và pha loãng bằng pha động đến định mức, lắc đều.

## TCVN I-3:2017

**Dung dịch chuẩn gốc pyrimethamin:** Cân chính xác khoảng 25 mg pyrimethamin chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 35 ml acetonitril (TT), lắc kỹ để hòa tan và pha loãng bằng pha động đến định mức, lắc đều.

**Dung dịch chuẩn:** Hút chính xác 2,0 ml dung dịch chuẩn gốc sulfadoxin và 2,0 ml dung dịch chuẩn gốc pyrimethamin vào bình định mức 100 ml, pha loãng bằng pha động đến định mức.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 500 mg sulfadoxin và 25 mg pyrimethamin vào bình định mức 100 ml, thêm 35 ml acetonitril (TT) và lắc siêu âm 30 min. Pha loãng bằng pha động đến định mức, lắc đều, lọc. Hút chính xác 2,0 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml, pha loãng bằng pha động đến định mức.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm).

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic sulfadoxin và pyrimethamin không nhỏ hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic của từng chất trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng sulfadoxin,  $C_{12}H_{14}N_4O_4S$  và pyrimethamin,  $C_{12}H_{13}ClN_4$ , có trong một viên dựa vào các diện tích pic tương ứng thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{12}H_{14}N_4O_4S$  và  $C_{12}H_{13}ClN_4$  của sulfadoxin và pyrimethamin chuẩn tương ứng.

**Bảo quản**

Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.

Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Chống sốt rét.

**Hàm lượng thường dùng**

Sulfadoxin 500 mg và pyrimethamin 25 mg.

**VIÊN NÉN SULFAGUANIDIN*****Tabellae Sulfaguankidini***

Là viên nén chứa sulfaguanidin.

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

Hàm lượng sulfaguanidin,  $C_7H_{10}N_4O_2S$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,2 g sulfaguanidin, thêm 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT)*, đun sôi, sẽ có hơi amoniac bay lên.

B. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg sulfaguanidin, thêm 2 ml *dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT)*, lắc kỹ, lọc. Làm lạnh dịch lọc trong nước đá, thêm 4 ml *dung dịch natri nitrit 1 % (TT)*, lắc đều. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml *dung dịch 2-naphтол trong kiềm (TT)* sẽ xuất hiện tủa đỏ thẫm.

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Dicloromethan - methanol - acid formic khan (70 : 20 : 10)*

*Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg sulfaguanidin chuẩn trong 5 ml acetone (TT).*

*Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương đương với 20 mg sulfaguanidin, thêm 10 ml acetone (TT), lắc kỹ, lọc, dùng dịch lọc để chấm sắc ký.*

*Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.*

**Định lượng**

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,200 g sulfaguanidin, thêm 15 ml *dung dịch acid hydrochloric 25 % (TT)* và 50 ml nước. Lắc kỹ. Tiến hành chuẩn độ bằng nitrit (Phụ lục 10.4).

1 ml *dung dịch natri nitrit 0,1 M (CE)* tương đương với 21,42 mg  $C_7H_{10}N_4O_2S$ .

**Bảo quản**

Đựng trong lọ nút kín, tránh ánh sáng.

**Hàm lượng thường dùng**

500 mg.



**VIÊN NÉN SULFAMETHOXAZOL****Tabellae Sulfamethoxazoli**

Là viên nén chứa sulfamethoxazol.

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

Hàm lượng sulfamethoxazol,  $C_{10}H_{11}N_5O_5S$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lấy một lượng bột viên tương đương với 100 mg sulfamethoxazol, thêm 2 ml dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT) lắc mạnh, lọc, làm lạnh dịch lọc trong nước đá, thêm 0,2 ml dung dịch natri nitrit 10 % (TT), sau 1 đến 2 phút, thêm 1 ml dung dịch 2-naphтол trong kiềm (TT) sẽ hiện màu và tủa đỏ thẫm.

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

Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol - dimethylformamid (20 : 2 : 1), hoặc cloroform - methanol (19 : 1).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch sulfamethoxazol 2 % trong methanol (TT).

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương đương với 0,4 g sulfamethoxazol hòa tan trong 20 ml methanol (TT) rồi lọc, dùng dịch lọc để chấm sắc ký.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

(Nếu dùng bản mỏng silica gel G thì phát hiện vết bằng thuốc thử Dragendorff).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

Thiết bị: Kiểu giỏ quay

Môi trường: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với môi trường hòa tan. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 265 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tiến hành đo song song với dung dịch sulfamethoxazol chuẩn pha trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) có nồng độ tương đương dung dịch thử.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng sulfamethoxazol,  $C_{10}H_{11}N_5O_5S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,300 g sulfamethoxazol, hòa tan trong 20 ml dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT), thêm 3 g kali bromid (TT), làm lạnh trong nước đá rồi tiến hành chuẩn độ bằng dung dịch natri nitrit 0,1 M (CE) (Phụ lục 10.4), phát hiện điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ điện thế với cặp điện cực platin-calomel (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch natri nitrit 0,1 M (CE) tương đương với 25,33 mg  $C_{10}H_{11}N_5O_5S$ .

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Kháng sinh.

**TCVN 1-3:2017**

**Hàm lượng thường dùng  
500 mg.**

**NANG SULPIRID*****Capsulae Sulpiridi***

Là nang cứng chứa sulpirid

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng sulpirid,  $C_{15}H_{23}N_3O_4S$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Hòa tan một lượng bột thuốc trong nang tương đương 0,2 g sulpirid trong 20 ml *methanol* (TT), lắc 5 phút, lọc và bay hơi dịch lọc đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản phẩm phải phù hợp với phổ hồng ngoại của sulpirid chuẩn.

**Độ hòa tan**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Cách tiến hành:*

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 55,0 mg sulpirid chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), lắc để hòa tan hoàn toàn, thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) đến định mức, lắc đều. Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch này cho vào bình định mức 50 ml, thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 291 nm  $\pm$  1 nm. Dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng sulpirid,  $C_{15}H_{23}N_3O_4S$ , hòa tan từ viên dựa vào các độ hấp thụ đo được và nồng độ  $C_{15}H_{23}N_3O_4S$  của dung dịch sulpirid chuẩn.

*Yêu cầu:* Không được ít hơn 75 % (Q) lượng sulpirid,  $C_{15}H_{23}N_3O_4S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

*Dung dịch thử:* Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,1 g sulpirid, hòa tan trong khoảng 50 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), siêu âm 5 min, thêm cùng dung môi cho đủ 100,0 ml, trộn đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT).

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 0,1 g sulpirid chuẩn, hòa tan trong khoảng 50 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), siêu âm 5 min, thêm cùng dung môi cho đủ 100,0 ml, trộn đều. Pha loãng 5,0 ml dịch này thành 100,0 ml bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT).

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử được ở bước sóng cực đại 291 nm, dùng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng sulpirid,  $C_{15}H_{23}N_3O_4S$ , dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng  $C_{15}H_{23}N_3O_4S$  của sulpirid chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc chống loạn thần.

Hàm lượng thường dùng

50 mg.





**VIÊN NÉN TENOXICAM****Tabellae Tenoxicami**

Là viên nén chứa tenoxicam.

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

Hàm lượng tenoxicam,  $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ , từ 92,5 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

*Bản mỏng:* Silica gel F<sub>254</sub>.

*Dung môi triển khai:* Acid formic khan - aceton - dicloromethan (4 : 30 : 70).

*Dung dịch thử:* Lấy một lượng bột viên đã nghiền mịn có chứa khoảng 20 mg tenoxicam, thêm 20 ml dicloromethan (TT), lắc siêu âm 15 min, ly tâm và sử dụng phần dung dịch phía trên.

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch tenoxicam chuẩn 0,1 % trong dicloromethan (TT).

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Sau khi triển khai, để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,8.

*Dung dịch đệm phosphat pH 6,8:* Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 500 ml nước, thêm 23 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), pha loãng thành 1000 ml với nước và điều chỉnh đến pH 6,8 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) hoặc dung dịch acid phosphoric 10 % (TT).

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc (bỏ 20 ml dịch lọc đầu). Pha loãng dịch lọc (nếu cần) với môi trường hòa tan để có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 368 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch tenoxicam chuẩn có nồng độ tương đương, pha trong môi trường hòa tan. Tính lượng tenoxicam,  $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ , được hòa tan dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng của  $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$  trong tenoxicam chuẩn.

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

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hòa tan 0,12 g natri lauryl sulfat (TT) trong 700 ml methanol (TT), trộn với 1000 ml dung dịch kali dihydrophosphat 0,05 M (TT) và điều chỉnh đến pH 2,8 bằng acid phosphoric (TT).

*Dung dịch thử:* Lắc một lượng viên chứa khoảng 0,1 g tenoxicam với 100 ml acefonitril 50 % trong 70 phút, thỉnh thoảng lắc trong siêu âm. Để yên trong 10 min, hút 5 ml dung dịch trong phía trên pha loãng thành 20 ml với pha động, lọc.

*Dung dịch đối chiếu:* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml với pha động.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) nhồi pha tĩnh B (Cột Nucleosil C8, 5 µm là thích hợp) và tiền cột nhồi pha tĩnh B (10 µm).

Tốc độ dòng: 0,7 ml/min.

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

## TCVN I-3:2017

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành:*

Cân bằng cột với pha động trong 3 h.

Tiến hành sắc ký lần lượt với các dung dịch trên.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, không được có bất kỳ pic phụ nào có diện tích lớn hơn pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %) và tổng diện tích của các pic phụ đó không được lớn hơn bốn lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2 %).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động, điều kiện sắc ký* thực hiện như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

*Dung dịch thử.* Lắc 10 viên chế phẩm với 200 ml acetonitril 50 % trong 70 min, thỉnh thoảng lắc trong siêu âm. Để yên trong 10 min, pha loãng một thể tích thích hợp dung dịch trong ở phía trên với pha động để được dung dịch có nồng độ tenoxicam khoảng 0,025 % và lọc.

*Dung dịch chuẩn.* Pha dung dịch tenoxicam chuẩn 0,1 % trong acetonitril 50 %. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 20,0 ml bằng pha động.

*Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tenoxicam trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng tenoxicam,  $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ , trong viên dựa theo diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$  trong tenoxicam chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc chống viêm không steroid.

**Hàm lượng thường dùng**

10 mg, 20 mg.

**THUỐC MỠ TRA MẮT TETRACYCLIN HYDROCLORID*****Unguentum Tetracyclini hydrochloridi***

Là thuốc mỡ dùng tra mắt, chứa tetracyclin hydrochlorid với tá dược thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc mỡ dùng trên da và niêm mạc" mục "Thuốc mỡ tra mắt" (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng tetracyclin hydrochlorid,  $C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot HCl$ , từ 90,0 % đến 125,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Thuốc mỡ màu vàng nhạt đồng nhất, có độ mềm thích hợp, dính được vào niêm mạc và da khi bôi, không tách lớp ở điều kiện bình thường, không chảy lỏng ở 37 °C.

**Định tính**

A. Lấy khoảng 5 g chế phẩm vào cốc có mỡ, thêm khoảng 5 ml nước, đun cách thủy cho tan hết tá dược, khuấy đều bằng một thìa thủy tinh. Để nguội và làm lạnh trong nước đá để cho lớp tá dược đông lại. Gạn lấy lớp nước (dung dịch A) để thử các phản ứng sau:

Lấy 1 ml dung dịch A cho vào một bát sứ, bốc hơi trên cách thủy cho tới khô. Thêm 1 giọt đến 2 giọt acid sulfuric đậm đặc (TT) sẽ có màu đỏ tím. Thêm 1 giọt dung dịch sắt (III) clorid 3 % (TT), màu sẽ chuyển thành nâu hoặc đỏ nâu.

Lấy 2 ml dung dịch A cho vào một ống nghiệm, thêm 1 giọt dung dịch acid nitric 32 % (TT) và vài giọt dung dịch bạc nitrat 2 % (TT), sẽ xuất hiện tủa trắng.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương đương với thời gian lưu của pic tetracyclin hydrochlorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

**Pha động:** Dung dịch amoni oxalat 0,1 M - dimethylformamid - dung dịch diamoni hydrophosphat 0,2 M (68 : 27 : 5). Điều chỉnh pH của hỗn hợp từ 7,6 đến 7,7 bằng dung dịch amoni hydroxyd 3 M (TT) hoặc dung dịch acid phosphoric 3 M.

**Dung môi pha loãng:** Dung dịch amoni oxalat 0,1 M - dimethylformamid (68 : 27).

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác một lượng tetracyclin hydrochlorid chuẩn, hòa tan trong methanol (TT) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1 mg/ml. Pha loãng 6,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung môi pha loãng. Trộn đều.

**Dung dịch thử:** Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương khoảng 0,1 g tetracyclin hydrochlorid, cho vào một bình nón nút mài dung tích 100 ml, thêm 20 ml cyclohexan (TT), lắc kỹ. Tiếp tục thêm 35 ml methanol (TT), siêu âm trong 20 min. Gạn, lọc dung dịch vào một bình định mức 100 ml. Tráng bình nón với 40 ml methanol (TT), lọc vào bình định mức, thêm methanol (TT) đến vạch, lắc đều. Pha loãng 3,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng dung môi pha loãng. Trộn đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột bảo vệ (tiền cột) kích thước (3 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tinh B (10 μm).

Cột phân tích kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tinh B (5 μm đến 10 μm).

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

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tetracyclin hydrochlorid trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.

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

## **TCVN I-3:2017**

Tính hàm lượng tetracyclin hydroclorid,  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ , trong chế phẩm thử dựa vào các diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  trong tetracyclin hydroclorid chuẩn.

### **Bảo quản**

Nơi mát, tránh ánh sáng.

### **Loại thuốc**

Kháng sinh.

### **Hàm lượng thường dùng**

1 %.

**NANG TETRACYCLIN HYDROCLORID*****Capsulae Tetracyclini hydrochloridi***

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 của tetracyclin hydroclorid,  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 4,0 % (Phụ lục 9.6).

(Dùng 0,1 g bột thuốc trong nang ở 60 °C, dưới áp suất không quá 5 mm thủy ngân, trong 3 h).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy. Giữ cho khoảng cách giữa cánh khuấy và đáy bình là  $(45 \pm 5)$  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 ra lượng tetracyclin hydroclorid,  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ , được hòa tan từ nang dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng của  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  trong tetracyclin hydroclorid chuẩn.

**Yêu cầu:** Không được ít hơn 80,0 % (Q) lượng tetracyclin hydroclorid,  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong thời gian thử quy định.

**Giới hạn 4-epianhydrotetracyclin**

Không được quá 3,0 %.

**Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).**

**Pha động, dung môi pha loãng và điều kiện sắc ký** thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng chất chuẩn 4-epianhydrotetracyclin hydroclorid trong dung môi pha loãng để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 15 µg/ml.

**Cách tiến hành:** Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn trên và so sánh với sắc ký đồ của dung dịch thử ở phần Định lượng.

Tính hàm lượng % của 4-epianhydrotetracyclin so với lượng tetracyclin hydroclorid có trong nang dựa vào diện tích pic 4-epianhydrotetracyclin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ 4-epianhydrotetracyclin của dung dịch chuẩn.

**Định lượng**

**Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).**

**Pha động:** Dung dịch amoni oxalat 0,1 M - dimethylformamid - dung dịch diamoni hydrophosphat 0,2 M (68 : 27 : 5). Điều chỉnh pH của hỗn hợp từ 7,6 đến 7,7 bằng dung dịch amoni hydroxyd 3 M (TT) hoặc dung dịch acid phosphoric 3 M.

**Dung môi pha loãng:** Dung dịch amoni oxalat 0,1 M - dimethylformamid (68 : 27).

### TCVN I-3:2017

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng đã cân chính xác chất chuẩn tetracyclin hydroclorid với dung môi pha loãng và pha loãng từng bước với cùng dung môi để thu được dung dịch có chứa khoảng 0,5 mg/ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 50 mg tetracyclin hydroclorid chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 50 ml dung môi pha loãng, trộn đều và lắc siêu âm trong khoảng 5 min. Để nguội, pha loãng tới định mức với dung môi pha loãng và lọc.

**Dung dịch phân giải:** Chuẩn bị một dung dịch trong dung môi pha loãng có chứa 100 µg tetracyclin hydroclorid chuẩn và 25 µg chất chuẩn 4-epianhydrotetracyclin trong 1 ml.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột bảo vệ (tiền cột) kích thước (3 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh B (10 µm).

Cột phân tích kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh B (5 µm đến 10 µm).

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

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của 4-epianhydrotetracyclin là 0,9 và tetracyclin là 1,0, hệ số phân giải giữa pic 4-epianhydrotetracyclin và tetracyclin là không dưới 1,2.

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tetracyclin hydroclorid trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng tetracyclin hydroclorid,  $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ , trong nang dựa vào các diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$  trong tetracyclin hydroclorid chuẩn.

**Bảo quản**

Ép vỉ hoặc đựng trong chai lọ 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*****Tabellae Tetracyclini hydrochloridi***

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 của tetracyclin hydroclorid,  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

**Mất khối lượng do làm khô**

Không được quá 4,0 % (Phụ lục 9.6).

(Dùng 0,100 g bột viên ở 60 °C, dưới áp suất không quá 5 mmHg trong 3 h).

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy. Giữ cho khoảng cách giữa cánh khuấy và đáy bình là  $(45 \pm 5)$  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,  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ , được hòa tan từ viên dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng của  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  trong tetracyclin hydroclorid chuẩn.

**Yêu cầu:** Không được ít hơn 80,0 % (Q) lượng tetracyclin hydroclorid,  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

**Giới hạn 4-epianhydrotetracyclin**

Không được quá 3,0 %.

Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động, dung môi pha loãng và điều kiện sắc ký** thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng chất chuẩn 4-epianhydrotetracyclin hydroclorid trong dung môi pha loãng để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 15 µg/ml.

**Cách tiến hành:** Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn trên và so sánh với sắc ký đồ của dung dịch thử ở phần Định lượng.

Tính hàm lượng % của 4-epianhydrotetracyclin so với lượng tetracyclin hydroclorid có trong viên dựa vào diện tích pic 4-epianhydrotetracyclin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ 4-epianhydrotetracyclin của dung dịch chuẩn.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Dung dịch amoni oxalat 0,1 M - dimethylformamid - dung dịch diamoni hydrophosphat 0,2 M (68 : 27 : 5). Điều chỉnh pH của hỗn hợp từ 7,6 đến 7,7 bằng dung dịch amoni hydroxyd 3 M (TT) hoặc dung dịch acid phosphoric 3 M.

**Dung môi pha loãng:** Dung dịch amoni oxalat 0,1 M - dimethylformamid (68 : 27).

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng đã cân chính xác tetracyclin hydroclorid chuẩn với dung môi pha loãng và pha loãng từng bước với cùng dung môi để thu được dung dịch có chứa khoảng 0,5 mg/ml.



## TCVN 1-3:2017

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg tetracyclin hydroclorid chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 50 ml dung môi pha loãng, trộn đều và lắc siêu âm trong khoảng 5 min. Để nguội, pha loãng tới định mức với dung môi pha loãng và lọc.

**Dung dịch phân giải:** Chuẩn bị một dung dịch trong dung môi pha loãng có chứa 100 µg tetracyclin hydroclorid và 25 µg chất chuẩn 4-epianhydrotetracyclin hydroclorid trong 1 ml.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột bảo vệ (tiền cột) kích thước (3 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh B (10 µm).

Cột phân tích kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh B (5 µm đến 10 µm).

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

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của 4-epianhydrotetracyclin là 0,9 và tetracyclin là 1,0. Hệ số phân giải giữa pic 4-epianhydrotetracyclin và tetracyclin là không dưới 1,2.

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tetracyclin hydroclorid trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng tetracyclin hydroclorid,  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$ , trong viên dựa vào các diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl$  trong tetracyclin hydroclorid chuẩn.

**Bảo quản**

Trong lọ kín hoặc ép trong vỉ. Để nơi khô, mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Kháng sinh.

**Hàm lượng thường dùng**

0,125 g (125 000 IU); 0,25 g (250 000 IU).

**VIÊN NÉN THEOPHYLIN**  
*Tabellae Theophyllini*

Là viên nén chứa theophyllin.

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 theophyllin,  $C_7H_8N_4O_2$ , từ 94,0 % đến 106,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

B. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng 0,2 g theophyllin với 10 ml hỗn hợp gồm 60 thể tích *chloroform* (TT) và 40 thể tích *methanol* (TT), lọc và bốc hơi dịch lọc đến khô. Cần thu được phải cho phản ứng của nhóm xanthin (Phụ lục 8.1).

**Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml nước.

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:* Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với nước (nếu cần), đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 272 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch theophyllin chuẩn có nồng độ tương đương với dung dịch thử, pha trong nước.

Tính hàm lượng theophyllin được hòa tan dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng  $C_7H_8N_4O_2$  của theophyllin chuẩn.

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

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Nước - *methanol* (75 : 25). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg theophyllin vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 1 ml *methanol* (TT), lắc đều và thêm 50 ml nước. Lắc siêu âm 10 min để hòa tan, pha loãng bằng nước đến vạch, lắc đều và lọc. Hút 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng nước vừa đủ đến vạch, lắc đều.

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch theophyllin chuẩn 0,01 % trong nước.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Hệ số đối xứng của pic theophyllin không được lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trong 6 lần tiêm lặp lại không được quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng,  $C_7H_8N_4O_2$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic theophyllin trong dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_7H_8N_4O_2$  của theophyllin chuẩn.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín.

**TCVN I-3:2017**

**Loại thuốc**

**Thuốc giãn phế quản nhóm xanthin.**

**Hàm lượng thường dùng**

**100 mg.**

**THUỐC TIÊM THIAMIN HYDROCLORID***Injectio Thiamini hydrochloridi***Thuốc tiêm vitamin B<sub>1</sub>**

Là dung dịch vô khuẩn của thiamin hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng thiamin hydroclorid, C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS.HCl, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

A. Lấy một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 20 mg thiamin hydroclorid, pha loãng với nước thành 10 ml. Tiếp tục tiến hành như mô tả ở phép thử định tính B trong chuyên luận "Thiamin hydroclorid", bắt đầu từ "thêm 1 ml dung dịch acid acetic 2 M (TT)...".

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic thiamin hydroclorid trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

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

**pH**

Từ 2,5 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

**Nội độc tố vi khuẩn**

Không được quá 3,5 EU/mg thiamin hydroclorid (Phụ lục 13.2).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Hòa tan 1 g natri heptan sulfonat (TT) trong hỗn hợp gồm 180 ml methanol (TT) và 10 ml triethylamin (TT), pha loãng với nước thành 1000 ml. Điều chỉnh tới pH 3,2 với acid phosphoric (TT).

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch thiamin hydroclorid chuẩn trong dung dịch acid hydrocloric 0,005 M (TT), có nồng độ chính xác khoảng 0,05 mg/ml.

*Dung dịch thử:* Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 100 mg thiamin hydroclorid, pha loãng với dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) thành 100,0 ml, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với nước, lắc đều.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 244 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành:* Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng thiamin hydroclorid, C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS.HCl, trong thuốc tiêm dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS.HCl của dung dịch chuẩn.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Vitamin.

**Hàm lượng thường dùng**

2,5 %.



**VIÊN NÉN THIAMIN****Tabellae Thiamini****Viên nén vitamin B<sub>1</sub>**

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa thiamin hydroclorid hay thiamin nitrat.

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

Hàm lượng thiamin hydroclorid,  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$  hay thiamin nitrat,  $C_{12}H_{17}N_5O_4S$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg vitamin B<sub>1</sub>, thêm 25 ml nước, lắc kỹ, lọc (dung dịch A).

A. Lấy 10 ml dung dịch A, tiếp tục tiến hành như mô tả ở phép thử định tính B trong chuyên luận "Thiamin hydroclorid", bắt đầu từ "thêm 1 ml dung dịch acid acetic 2 M (TT)...".

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic thiamin hydroclorid trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

C. Dung dịch A cho phản ứng A của ion clorid (Phụ lục 8.1) hoặc phản ứng A của ion nitrat (Phụ lục 8.1).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hòa tan 1 g natri heptan sulfonat (TT) trong hỗn hợp gồm 180 ml methanol (TT) và 10 ml triethylamin (TT), pha loãng với nước thành 1000 ml. Điều chỉnh tới pH 3,2 với acid phosphoric (TT).

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch thiamin hydroclorid chuẩn hay thiamin nitrat chuẩn trong dung dịch acid hydrocloric 0,005 M (TT), có nồng độ chính xác khoảng 0,05 mg/ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg thiamin hydroclorid hay thiamin nitrat, thêm 70 ml dung dịch acid hydrocloric 0,005 M (TT), để siêu âm 10 min, pha loãng với dung dịch acid hydrocloric 0,005 M (TT) thành 100,0 ml, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc với dung dịch acid hydrocloric 0,005 M (TT) thành 100,0 ml, lắc đều.

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 244 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:** Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng thiamin hydroclorid,  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$ , hay thiamin nitrat,  $C_{12}H_{17}N_5O_4S$  trong viên dựa vào diện tích (hay chiều cao) của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ  $C_{12}H_{17}ClN_4OS.HCl$  hay  $C_{12}H_{17}N_5O_4S$  của dung dịch chuẩn.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Vitamin.

**Hàm lượng thường dùng**

10 mg.



**VIÊN NÉN TINIDAZOL*****Tabellae Tinidazolii***

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,  $C_8H_{13}N_5O_4S$ , từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lấy một lượng bột viên tương đương 0,1 g tinidazol cho vào ống nghiệm, đốt nóng nhẹ tạo khí sulfur dioxide có mùi hắc và làm đen giấy lọc tẩm dung dịch thủy ngân nitrat (TT).

B. Hòa tan một lượng bột viên tương đương 0,1 g tinidazol trong 5 ml dung dịch acid sulfuric 5 % (TT), lắc kỹ, lọc. Thêm vào dịch lọc 2 ml dung dịch bão hòa acid picric (TT), xuất hiện tủa màu vàng.

C. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch trong phần Định lượng phải có hai cực đại ở bước sóng 317 nm và 229 nm, một cực tiểu ở bước sóng 263 nm.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu giỏ quay.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch acid hydro-cloric 0,1 M (TT).

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần môi trường sau khi hòa tan mẫu thử, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 2 ml dịch lọc cho vào bình định mức 100 ml, thêm nước đến định mức, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử ở bước sóng 317 nm. Tính hàm lượng tinidazol,  $C_8H_{13}N_5O_4S$  đã hòa tan trong mỗi viên theo A (1%, 1 cm). Lấy 365 là giá trị A (1%, 1 cm) ở bước sóng 317 nm.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 80 % (Q) lượng tinidazol,  $C_8H_{13}N_5O_4S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

**Định lượng**

Cân 20 viên, loại bỏ lớp bao (nếu cần) và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg tinidazol vào bình định mức 200 ml, thêm nước vào và hòa tan bằng cách làm ấm, lắc liên tục 10 min, để nguội về nhiệt độ phòng, thêm nước đến định mức, lắc đều, lọc bằng giấy lọc khô, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 5 ml dịch lọc cho vào bình định mức 100 ml, thêm nước đến định mức, lắc đều. Pha dung dịch tinidazol chuẩn có nồng độ 0,0012 % trong nước. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 317 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng mẫu trắng là nước.

Tính hàm lượng tinidazol,  $C_8H_{13}N_5O_4S$ , dựa theo độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_8H_{13}N_5O_4S$  của tinidazol chuẩn.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc kháng nguyên sinh động vật, kháng sinh.

**Hàm lượng thường dùng**

500 mg.





**VIÊN NÉN TOLBUTAMID*****Tabellae Tolbutamid***

Là viên nén chứa tolbutamid.

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

Hàm lượng tolbutamid,  $C_{12}H_{18}N_2O_3S$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

Lấy một lượng bột viên tương ứng với 1 g tolbutamid, chiết với 10 ml *cloroform* (TT), lọc vào cốc nhỏ, dùng đũa thủy tinh cọ vào thành cốc để tinh thể hình thành, lọc lấy tinh thể, làm bay hơi dung môi cho tới khô và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 30 min. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản phẩm phù hợp với phổ hồng ngoại của tolbutamid chuẩn.

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

*Thiết bị:* Kiểu giỏ quay.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch có chứa 2,04 % *dinatri hydrophosphat* và 0,135 % *kali dihydrophosphat*.

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 45 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng 228 nm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính hàm lượng tolbutamid,  $C_{12}H_{18}N_2O_3S$ , đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 417 làm giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 228 nm.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 75 % (Q) lượng tolbutamid,  $C_{12}H_{18}N_2O_3S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Tạp chất liên quan**

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

*Bản mỏng:* *Silica gel G*.

*Dung môi triển khai:* *Acid formic khan - methanol - cloroform* (2 : 8 : 90).

*Dung dịch thử:* Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g tolbutamid với 10 ml *aceton* (TT), lọc (giấy lọc Whatman số 1).

*Dung dịch đối chiếu (1):* Dung dịch chứa 0,015 % *toluen-p-sulphonamid* (TT) trong *aceton* (TT).

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

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1) và 10 µl dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 10 min, khi bản mỏng còn nóng, đặt vào bình đã có sẵn cốc nhỏ chứa *dung dịch kali permanganat 5 %* (TT) và thêm vào đó một lượng đồng thể tích *acid hydrochloric* (TT); đậy nắp bình, để yên bản mỏng trong bình 2 min, lấy bản mỏng ra đặt trước luồng khí lạnh đến khi khí clor thừa bay hết và phần bản mỏng dưới vạch xuất phát cho màu xanh nhạt với *dung dịch kali iodid - hồ tinh bột* (TT) (không để bản mỏng quá lâu trước luồng khí lạnh). Phun *dung dịch kali iodid - hồ tinh bột* (TT) để yên 5 min.

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %). Thử nghiệm chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ ràng.

**Định lượng**

Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,5 g tolbutamid, thêm 50 ml *ethanol 96 %* (TT) đã được trung hòa trước với *dung dịch phenolphthalein* (TT), lắc, làm nóng nhẹ trong nồi cách thủy để hòa tan, thêm 25 ml *nước*, chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ), dùng *dung dịch phenolphthalein* (TT) làm chỉ thị.

**TCVN I-3:2017**

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương ứng với 27,03 mg  $C_{12}H_{18}N_2O_3S$ .

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

Thuốc chống đái tháo đường loại sulphonyl urê.

**Hàm lượng thường dùng**

0,25 g; 0,50 g.

**VIÊN NÉN TRIHEXYPHENIDYL****Tabellae Trihexyphenidyl**

Là viên nén chứa trihexyphenidyl hydroclorid.

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

Hàm lượng trihexyphenidyl hydroclorid,  $C_{20}H_{21}NO.HCl$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Cân một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 20 mg trihexyphenidyl hydroclorid, thêm 25 ml *cloroform* (TT), lắc kỹ. Lọc và bốc hơi dịch lọc bằng cách làm nóng nhẹ đến còn khoảng 10 ml. Thêm 100 ml *n-hexan* (TT), khuấy tạo thành. Để yên hỗn hợp trong 30 phút và lấy tủa bằng cách lọc qua màng lọc 1  $\mu m$ . Rửa tủa với một lượng nhỏ *n-hexan* (TT) và làm khô tủa trong không khí. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tủa thu được phải phù hợp với phổ của trihexyphenidyl hydroclorid chuẩn.

B. Tủa thu được trong phép thử A cho phản ứng đặc trưng của ion clorid (Phụ lục 8.1).

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

**Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)**

**Thiết bị:** Kiểu giỏ quay.

**Môi trường hòa tan:** 900 ml dung dịch đệm acetat pH 4,5 được chuẩn bị bằng cách hòa tan 2,99 g *natri acetat* (TT) và 1,68 ml *acid acetic băng* (TT) trong nước vừa đủ 1000 ml, thu được dung dịch có pH  $4,50 \pm 0,05$ .

**Tốc độ quay:** 100 r/min.

**Thời gian:** 45 min.

**Dung dịch lục bromocresol:** Hòa tan 250 mg *lục bromocresol* (TT) trong hỗn hợp gồm 15 ml nước và 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M*, pha loãng bằng môi trường hòa tan vừa đủ 500 ml. Chiết 250 ml dung dịch trên 2 lần, mỗi lần 100 ml *cloroform* (TT) và loại bỏ dịch chiết *cloroform*.

**Dung dịch thử:** Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc và bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

**Dung dịch chuẩn:** Chuẩn bị dung dịch của trihexyphenidyl hydroclorid chuẩn trong môi trường hòa tan có cùng nồng độ với dung dịch thử.

**Cách tiến hành:** Sau thời gian hòa tan quy định, lấy chính xác một thể tích dịch hòa tan có chứa 50  $\mu g$  trihexyphenidyl hydroclorid vào ống ly tâm 50 ml. Thêm 5,0 ml dung dịch xanh bromocresol và 10,0 ml *cloroform* (TT), đậy nắp ống ly tâm và lắc mạnh không dưới 20 s. Ly tâm để hỗn hợp phân lớp hoàn toàn, hút và loại bỏ lớp nước phía trên. Lọc lớp *cloroform* qua giấy lọc. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại khoảng 415 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là đồng thể tích môi trường hòa tan và được tiến hành như với dung dịch thử. Tính hàm lượng trihexyphenidyl hydroclorid,  $C_{20}H_{21}N_3O_2S$ , hòa tan trong mỗi viên dựa theo dung dịch chuẩn được tiến hành tương tự như dung dịch thử.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 75 % (Q) lượng trihexyphenidyl hydroclorid,  $C_{20}H_{21}NO.HCl$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

**Định lượng**

**Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).**

**Pha động:** Hỗn hợp *acetonitril - nước - triethylamin* (920 : 80 : 0,2) được điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid phosphoric* (TT).

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan một lượng trihexyphenidyl hydroclorid chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,2 mg/ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg trihexyphenidyl vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động và lắc siêu âm 5 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

## **TCVN 1-3:2017**

### ***Điều kiện sắc ký:***

Cột kích thước (8 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

### ***Cách tiến hành:***

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của trihexyphenidyl hydroclorid chuẩn, tính hàm lượng trihexyphenidyl hydroclorid,  $C_{20}H_{31}NO.HCl$ , có trong một đơn vị chế phẩm.

### **Bảo quản**

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

### **Loại thuốc**

Điều trị bệnh Parkinson.

### **Hàm lượng thường dùng**

2 mg, 5 mg.

**BỘT PHA TIÊM VINBLASTIN SULFAT*****Vinblastini sulfatis pro Injectione***

Bột pha tiêm vinblastin sulfat là bột vô khuẩn vinblastin sulfat và tá dược (nếu có) đóng trong lọ thủy tinh kín, vô trùng.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng vinblastin sulfat,  $C_{22}H_{26}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Bột màu trắng.

**Định tính**

A. Trong phần Tạp chất liên quan, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (1) phải tương đương với thời gian lưu của pic vinblastin sulfat trên sắc ký đồ của dung dịch (3).

B. Lấy một lượng chế phẩm tương đương khoảng 1 mg vinblastin sulfat cho vào ống nghiệm, thêm 0,2 ml dung dịch vanilin 1 % trong acid hydrochloric đậm đặc (TT) vừa mới pha, sẽ xuất hiện màu hồng sau khoảng 1 min (phân biệt với vincristin sulfat).

C. Hòa tan một lượng chế phẩm tương đương khoảng 5 mg vinblastin sulfat trong 2 ml nước, dung dịch cho phản ứng của sulfat (Phụ lục 8.1).

**pH**

Hòa tan một lượng chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) để được dung dịch có nồng độ vinblastin sulfat khan 0,15 %. pH của dung dịch phải từ 3,5 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

**Nội độc tố vi khuẩn**

Không được quá 10,0 EU/mg vinblastin sulfat (Phụ lục 13.2).

**Độ trong của dung dịch**

Hòa tan bột thuốc trong một lọ chế phẩm với 10 ml nước không có carbon dioxide (TT), dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hỗn hợp của 12 thể tích acetonitril (TT), 38 thể tích dung dịch diethylamin 1,5 % (t/t) được điều chỉnh tới pH 7,5 bằng acid phosphoric (TT) và 50 thể tích methanol (TT).

**Dung dịch (1):** Hòa tan chế phẩm trong nước để được dung dịch vinblastin sulfat khan 0,1 %.

**Dung dịch (2):** Dung dịch có chứa 0,10 % vinblastin sulfat chuẩn và 0,10 % vincristin sulfat chuẩn trong nước.

**Dung dịch (3):** Dung dịch vinblastin sulfat chuẩn 0,10 % trong nước.

**Dung dịch (4):** Dung dịch vinblastin sulfat chuẩn 0,0020 % trong nước.

**Dung dịch (5):** Dung dịch vinblastin sulfat chuẩn 0,00010 % trong nước.

Tất cả các dung dịch trên phải để lạnh trong nước đá trước khi sử dụng.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm) (cột Zorbax C8 là thích hợp).

Cột bảo vệ được nhồi silica gel thích hợp đặt ở giữa hệ thống bơm và bộ phận tiêm mẫu.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 262 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

## TCVN 1-3:2017

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic vinblastin và pic vincristin trên sắc ký đồ của dung dịch (2) ít nhất là 4 và tỷ số giữa tín hiệu trên nhiều của pic trên sắc ký đồ của dung dịch (5) ít nhất là 5.

Tiến hành sắc ký với dung dịch (1) trong khoảng thời gian bằng 3 lần thời gian lưu của pic vinblastin. Trên sắc ký đồ của dung dịch (1), diện tích của bất kỳ pic phụ nào cũng không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (4) (2 %) và tổng diện tích các pic phụ không lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (4) (5 %). Loại bỏ bất kỳ pic nào có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (5) (0,1 %).

### Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 17,0 % (Phụ lục 9.6).  
(60 °C, áp suất không quá 0,7 kPa, 16 h).

### Định lượng

Hòa tan bột thuốc trong một lọ chế phẩm với một thể tích *methanol* (TT) thích hợp để được dung dịch có nồng độ khoảng 0,004 % vinblastin sulfat khan. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 267 nm, dùng mẫu trắng là *methanol* (TT).

Tính hàm lượng của vinblastin sulfat,  $C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$ , theo A (1 %, 1 cm). Lấy 185 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 267 nm hoặc tiến hành song song với dung dịch chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng điều kiện.

Thực hiện như vậy trên 9 lọ nữa. Hàm lượng vinblastin sulfat,  $C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$ , trong chế phẩm được tính theo hàm lượng trung bình từ 10 kết quả định lượng trên.

### Độ đồng đều hàm lượng

Từ kết quả thu được trong phần Định lượng, hàm lượng vinblastin sulfat,  $C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$  trong mỗi lọ phải từ 90,0 % đến 110,0 % của hàm lượng trung bình và không quá 1 lọ trong số 10 lọ định lượng có hàm lượng từ 80,0 % đến 120,0 % của hàm lượng trung bình.

### Bảo quản

Nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

### Loại thuốc

Điều trị ung thư.

### Hàm lượng thường dùng

10 mg.

**BỘT PHA TIÊM VINCRISTIN SULFAT*****Vincristini sulfatis pro Iniectione***

Bột pha tiêm vincristin sulfat là bột vô khuẩn vincristin sulfat đóng trong lọ thủy tinh kín, vô trùng. Có thể có tá dược.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng vincristin sulfat,  $C_{28}H_{50}N_4O_6 \cdot H_2SO_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Bột màu trắng.

**Định tính**

A. Trong phần Tập chất liên quan, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (1) phải có cùng thời gian lưu với pic vincristin sulfat trên sắc ký đồ của dung dịch (3).

B. Lắc một lượng chế phẩm tương đương khoảng 1 mg vincristin sulfat khan với 3 ml *cloroform* (TT), lọc và rửa giấy lọc với 2 ml *cloroform* (TT). Tập hợp dịch lọc và dịch rửa, làm bay hơi *cloroform* đến gần ở nhiệt độ khoảng 40 °C. Thêm 0,2 ml *dung dịch vanilin 1 % trong acid hydrochloric đậm đặc* (TT) mới pha vào cần, sẽ xuất hiện màu cam sau khoảng 1 min (phân biệt với vinblastin sulfat).

**Độ trong của dung dịch**

Hòa tan bột thuốc trong một lọ chế phẩm với 10 ml *nước không có carbon dioxyd* (TT), dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2).

**Nội độc tố vi khuẩn**

Không được quá 100,0 EU/mg vincristin sulfat (Phụ lục 13.2).

**Tập chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động*: Hỗn hợp của 30 thể tích *dung dịch diethylamin 1,5 % (t/t)* được điều chỉnh tới pH 7,5 bằng *acid phosphoric* (TT) và 70 thể tích *methanol* (TT).

*Dung dịch (1)*: Hòa tan chế phẩm trong *nước* để được dung dịch 0,10 % vincristin sulfat khan.

*Dung dịch (2)*: Dung dịch có chứa 0,10 % vincristin sulfat chuẩn và 0,10 % vinblastin sulfat chuẩn trong *nước*.

*Dung dịch (3)*: Dung dịch vincristin sulfat chuẩn 0,10 % trong *nước*.

*Dung dịch (4)*: Dung dịch vincristin sulfat chuẩn 0,0020 % trong *nước*.

*Dung dịch (5)*: Dung dịch vincristin sulfat chuẩn 0,00010 % trong *nước*.

Tất cả các dung dịch trên phải để lạnh trong *nước đá* trước khi sử dụng.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm) (cột Zorbax C8 là thích hợp).

Cột bảo vệ được nhồi silica gel thích hợp đặt ở giữa hệ thống bơm và bộ phận tiêm mẫu.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 297 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa pic vincristin và pic vinblastin trên sắc ký đồ của dung dịch (2) ít nhất là 4 và tỷ số giữa tín hiệu trên nhiều của pic trên sắc ký đồ của dung dịch (5) ít nhất là 10.

Tiến hành sắc ký với dung dịch (1) trong khoảng thời gian bằng 3 lần thời gian lưu của pic vincristin.

Trên sắc ký đồ của dung dịch (1), diện tích của bất kỳ pic phụ nào cũng không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (4) (2 %) và tổng diện tích các pic phụ không lớn hơn 2,5 lần



## TCVN I-3:2017

diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (4) (5 %). Loại bỏ bất kỳ pic có nào diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch (5) (0,1 %).

### Định lượng

Hòa tan bột thuốc trong một lọ chế phẩm với một thể tích *methanol* (TT) thích hợp để thu được dung dịch vincristin sulfat khan có nồng độ khoảng 0,005 %. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 297 nm, dùng mẫu trắng là *methanol* (TT).

Tính hàm lượng của  $C_{48}H_{58}N_4O_{10}.H_2SO_4$  theo A (1 %, 1 cm). Lấy 177 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 297 nm hoặc tiến hành song song với dung dịch vincristin sulfat chuẩn có nồng độ tương đương trong cùng điều kiện.

Thực hiện như vậy trên 9 lọ nữa. Hàm lượng vincristin sulfat,  $C_{48}H_{58}N_4O_{10}.H_2SO_4$ , trong chế phẩm được tính theo hàm lượng trung bình từ 10 kết quả định lượng trên.

### Độ đồng đều hàm lượng

Từ kết quả thu được trong phần Định lượng, hàm lượng vincristin sulfat,  $C_{48}H_{58}N_4O_{10}.H_2SO_4$  trong mỗi lọ phải từ 90,0 % đến 110,0 % của hàm lượng trung bình và không quá 1 lọ trong số 10 lọ định lượng có hàm lượng từ 80,0 % đến 120,0 % của hàm lượng trung bình.

### Bảo quản

Nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

### Loại thuốc

Điều trị ung thư.

### Hàm lượng thường dùng

1 mg.

**NANG MỀM VITAMIN A**  
***Molles capsulae Vitamini A***

Là nang mềm chứa dung dịch vitamin A trong dầu tinh chế thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng vitamin A, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Nang mềm chứa dầu trong suốt, màu đồng nhất.

**Định tính****A. Trong phần Định lượng:**

Nếu tiến hành bằng phương pháp đo quang thì phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải có cực đại đáp ứng yêu cầu của phép định lượng.

Nếu tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao thì sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải cho một pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

B. Pha loãng một lượng dầu trong nang với *cloroform* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 10 IU/ml đến 20 IU/ml. Lấy 1 ml dung dịch thu được, thêm 2 ml *dung dịch antimony trichlorid* (TT), xuất hiện màu xanh không bền.

**Định lượng**

Tiến hành như mô tả trong Phụ lục 10.10. Định lượng vitamin A.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Vitamin.

**Hàm lượng thường dùng**

2000 IU; 5000 IU.



**NANG MỀM VITAMIN A VÀ D**  
***Molles capsulae Vitamini A et D***

Là nang mềm chứa vitamin A và vitamin D<sub>3</sub>.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng vitamin A và vitamin D<sub>3</sub> từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Nang mềm, bên trong chứa dầu trong suốt, màu đồng nhất.

**Định tính**

A. Trong phần Định lượng vitamin A (Phụ lục 10.10):

Nếu tiến hành bằng phương pháp đo quang thì phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử phải có cực đại đáp ứng yêu cầu của phép định lượng.

Nếu tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao, thì sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có 1 pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic vitamin A trong sắc ký đồ thu được từ dung dịch chuẩn.

B. Pha loãng một lượng dầu chứa trong nang với *cloroform* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ vitamin A khoảng 10 IU/ml đến 20 IU/ml. Lấy 1 ml dung dịch, thêm 2 ml *dung dịch stibi trichlorid* (TT), xuất hiện màu xanh không bền.

C. Trong phần Định lượng vitamin D<sub>3</sub>, sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải cho một pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

**Định lượng**

**Định lượng vitamin A** (Phụ lục 10.10)

Tiến hành như mô tả trong Phụ lục 10.10. Định lượng vitamin A.

**Định lượng vitamin D<sub>3</sub>**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) trong điều kiện tránh ánh sáng.

**Pha động:** *Methanol - ethyl acetat - nước* (90 : 7 : 3).

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch vitamin D<sub>3</sub> (colecalférol) chuẩn trong *ethanol* (TT), có nồng độ chính xác khoảng 20 IU/ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của thuốc trong nang, trộn đều. Cân chính xác một lượng dầu chứa trong nang tương ứng với 500 IU vitamin D<sub>3</sub> vào bình định mức 25 ml. Thêm khoảng 20 ml *ethanol* (TT), lắc kỹ để hòa tan (nếu cần, trước khi thêm ethanol có thể cho thêm 1 ml *ethyl acetat* (TT) để hòa tan hết dầu). Thêm *ethanol* (TT) đến định mức, lắc đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm đến 10 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 100 µl.

**Cách tiến hành:**

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

Tính hàm lượng vitamin D<sub>3</sub> trong nang dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic vitamin D<sub>3</sub> thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ vitamin D<sub>3</sub> của dung dịch chuẩn.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Vitamin.

**Hàm lượng thường dùng**

Vitamin A 5000 IU và vitamin D 400 IU.



**VIÊN NÉN VITAMIN B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> VÀ B<sub>12</sub>**  
**Tabellae Vitamini B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> et B<sub>12</sub>**

Là viên nén bao chứa thiamin hydroclorid (hoặc thiamin nitrat), pyridoxin hydroclorid và cyanocobalamin.

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

Hàm lượng thiamin hydroclorid, C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS.HCl, hoặc thiamin nitrat, C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng pyridoxin hydroclorid, C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>.HCl, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng cyanocobalamin, C<sub>63</sub>H<sub>88</sub>CoN<sub>14</sub>O<sub>14</sub>P, từ 90,0 % đến 150,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Trong phần Định lượng vitamin B<sub>1</sub> và B<sub>6</sub>, thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương đương với thời gian lưu của pic thiamin và pic pyridoxin trong sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

B. Trong phần Định lượng vitamin B<sub>12</sub>, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương đương với thời gian lưu của pic cyanocobalamin trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

**Định lượng**

**Định lượng vitamin B<sub>1</sub> và B<sub>6</sub>**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hòa tan 1,40 g natri 1-hexansulfonat (TT) trong 1000 ml hỗn hợp nước - methanol - acid acetic băng (73 : 27 : 1). Điều chỉnh pha động, nếu cần.

**Dung môi pha mẫu:** Hỗn hợp nước - acetonitril - acid acetic băng (94 : 5 : 1).

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch vitamin chuẩn trong dung môi pha mẫu có nồng độ chính xác khoảng 0,05 mg thiamin hydroclorid hay thiamin nitrat/ml và 0,05 mg pyridoxin hydroclorid/ml.

**Dung dịch thử:** Loại bỏ lớp vỏ bao. Cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg pyridoxin hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha mẫu, lắc kỹ trong 15 min, thêm dung môi pha mẫu đến định mức, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml với dung môi pha mẫu.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic chính (riêng biệt) trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm lặp lại không được quá 3,0 %.

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

Tính hàm lượng thiamin hydroclorid (C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS.HCl), hoặc thiamin nitrat (C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S), và pyridoxin hydroclorid (C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>.HCl) trong viên dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic thiamin và pic pyridoxin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử, nồng độ C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS.HCl (hay C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S) và C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>.HCl của dung dịch chuẩn.

**Định lượng vitamin B<sub>12</sub>**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hỗn hợp methanol - nước (35 : 65). Điều chỉnh pha động, nếu cần.

## TCVN I-3:2017

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch cyanocobalamin chuẩn có nồng độ chính xác khoảng 10 µg/ml.

**Dung dịch thử:** Loại bỏ lớp vỏ bao. Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 250 µg cyanocobalamin vào bình 50 ml, thêm 25,0 ml nước, lắc kỹ trong 15 min (hay để siêu âm 5 min), lọc (hay ly tâm). Sử dụng dịch lọc (hay dịch trong ở trên).

**Điều kiện sắc ký:**

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

Detector quang phổ tử ngoại khả kiến đặt ở bước sóng 550 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được trong 6 lần tiêm lặp lại không được quá 3,0 %.

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

Tính hàm lượng cyanocobalamin,  $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ , trong viên dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic cyanocobalamin thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ  $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$  của dung dịch chuẩn.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Vitamin.

**Hàm lượng thường dùng**

Vitamin B<sub>1</sub> 125 mg, vitamin B<sub>2</sub> 125 mg và vitamin B<sub>12</sub> 125 µg.

**THUỐC NHỎ MŨI XYLOMETAZOLIN*****Nasalla Xylometazolini***

Thuốc nhỏ mũi xylometazolin là dung dịch xylometazolin hydroclorid trong nước, có thể có thêm tá dược thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ mũi và thuốc xịt mũi dạng lỏng" (Phụ lục 1.15) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng xylometazolin hydroclorid,  $C_{10}H_{24}N_2.HCl$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

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

B. Lấy một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 0,5 mg xylometazolin hydroclorid, thêm 0,2 ml dung dịch natri nitroprusiat 5 % (TT) và 0,1 ml dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT) và để yên trong 10 min. Thêm 1-ml dung dịch natri hydrocarbonat 10 %. Màu tím xuất hiện.

**pH**

Từ 5,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm pH 2,7: Hòa tan 2,5 g amoni sulfat khan (TT) trong 1000 ml nước. Điều chỉnh đến pH 2,7 bằng dung dịch acid phosphoric 1 M (TT).

Pha động: Dung dịch đệm pH 2,7 - acetonitril (65 : 35). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 100 mg xylometazolin hydroclorid vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml methanol (TT), lắc kỹ để hòa tan và pha loãng bằng nước đến vạch, lắc đều. Hút 5,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 20 ml, pha loãng bằng nước vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm hoặc dung dịch pha loãng với nước để được dung dịch có nồng độ tương ứng với nồng độ của dung dịch chuẩn.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Hệ số đối xứng của pic xylometazolin hydroclorid không được lớn hơn 3,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trong 6 lần tiêm lặp lại không được quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng,  $C_{10}H_{24}N_2.HCl$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của xylometazolin hydroclorid trong dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{10}H_{24}N_2.HCl$  trong xylometazolin hydroclorid chuẩn.

**Bảo quản**

Nơi mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

chống sung huyết mũi.

**Nồng độ thường dùng**

0,05 % và 0,1 %.