

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 acid phosphoric đậm đặc (TT), lọc.

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

Điều kiện sắc ký:

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

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

Thể tích tiêm: 20 μl.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng acetylcystein, C₅H₉NO₃S, có trong nang dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₅H₉NO₃S của acetylcystein chuẩn.

Bảo quản

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

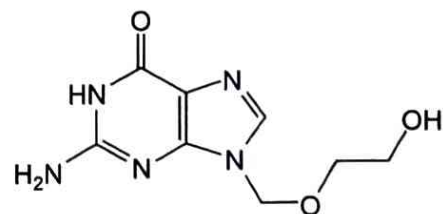
Loại thuốc

Thuốc điều hòa sự tiết dịch của phế quản.

Hàm lượng thường dùng

200 mg.

ACICLOVIR



C₈H₁₁N₅O₃

P.t.l: 225,2

Aciclovir là 2-amino-9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-1,9-dihydro-6H-purin-6-on, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C₈H₁₁N₅O₃, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

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

Định tính

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu V₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

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

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

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

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

Hỗn hợp dung môi: Dimethyl sulfoxid - nước (20 : 80).

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

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

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan aciclovir chuẩn dùng để định tính pic 1 (chứa tạp chất C và tạp chất I) có trong 1 lọ chuẩn trong 200 μl dimethyl sulfoxid (TT) và pha

loãng thành 1,0 ml với nước. Chuẩn bị dung dịch ngay trước khi dùng.

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

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

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

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 5	100	0
5 - 27	100 → 80	0 → 20
27 - 40	80	20

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

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

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

Giới hạn:

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất I với hệ số hiệu chỉnh là 1,5.

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

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

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

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

Tạp đơn khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được

lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

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

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

Ghi chú:

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

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

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

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

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

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

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

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

Tạp chất L: N-(9-acetyl-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-2-yl)acetamid (N²,9-diacetylguanin).

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

Tạp chất N: Chưa xác định cấu trúc.

Tạp chất O: Chưa xác định cấu trúc.

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

Nước

Không được quá 6,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

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

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 22,52 mg C₈H₁₁N₅O₃.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc chống virus.

Chế phẩm

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