

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: Châm 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 GF₂₅₄*.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

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

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

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

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

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

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

Yêu cầu: Không 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 (CĐ) với chỉ thị là dung dịch đỏ phenol (TT).

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

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô.

Loại thuốc

Thuốc kháng viêm không steroid, giảm đau.

Hàm lượng thường dùng

250 mg, 500 mg.

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

Acid methacrylic và ethyl acrylat đồng trùng hợp có khối lượng phân tử tương đối trung bình khoảng 250.000. Tỷ lệ nhóm carboxylic so với nhóm ester khoảng 1 : 1. Chế phẩm có thể ở dạng acid (loại A) hoặc được trung hòa một phần bằng natri hydroxyd (loại B), có thể chứa chất điện hoạt như natri dodecyl sulfat và polysorbat 80.

Hàm lượng

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

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

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng, trơn chảy rất tốt.

Thực tế không tan trong nước (loại A) hoặc phân tán trong nước (loại B), thực tế không tan trong ethyl acetat, dễ tan trong ethanol khan và dung dịch natri hydroxyd 1 M.

Định tính

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2).

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 1 ml *ethanol* 90 % (TT) rồi nhỏ 2 giọt dung dịch thu được lên đĩa natri clorid, làm khô để lớp phim được hình thành rồi phủ một đĩa natri clorid khác lên trên. Phở hấp thụ hồng ngoại thu được của chế phẩm phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của acid methacrylic và ethyl acrylat đồng trùng hợp (1 : 1) đối chiếu (loại A hoặc loại B).

B. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu về giới hạn Hàm lượng.

C. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Tro sulfat.

Ethyl acrylat và acid methacrylic

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol* - dung dịch đệm phosphat pH 2,0 (30 : 70).

Dung dịch mẫu trắng: Trộn đều 50,0 ml *methanol* (TT) và 25,0 ml pha động.

Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 50,0 ml *methanol* (TT) và 25,0 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg acid methacrylic chuẩn và 10 mg ethyl acrylat chuẩn trong *methanol* (TT) rồi pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 0,1 ml dung dịch này thành 50,0 ml với *methanol* (TT) rồi trộn với 25,0 ml pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 202 nm.

Tốc độ dòng: 2,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic ethyl acrylat và pic acid methacrylic không được nhỏ hơn 2,0. Sắc ký đồ của dung dịch mẫu trắng không được có các pic có thời gian lưu tương ứng với acid methacrylic và ethyl acrylat.

Giới hạn: Tổng hàm lượng ethyl acrylat và acid methacrylic tự do không được quá 0,1 %.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 105 °C, 6 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 40 ml *nước* và 60 ml *2-propanol* (TT). Vừa khuấy vừa chuẩn độ chậm bằng *dung dịch natri hydroxyd* 0,5 N (CĐ), dùng *dung dịch phenolphthalein* (TT) làm chỉ thị.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,5 N (CĐ) tương đương với 43,05 mg C₄H₆O₂ (đơn vị acid methacrylic).

Bảo quản

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

Nhãn

Phải ghi rõ loại A hay B.

Công dụng

Tá dược.

CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU

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

Độ nhớt biểu kiến

Tiến hành theo Phụ lục 6.3, phương pháp III.

Loại A: Từ 100 mPa.s đến 200 mPa.s. Hòa tan một lượng chế phẩm tương ứng với 37,5 g chế phẩm đã làm khô trong một hỗn hợp gồm 7,9 g *nước* và 254,6 g *2-propanol* (TT). Xác định độ nhớt ở 20 °C sử dụng nhớt kế quay với tốc độ trượt là 10 s⁻¹.

Loại B: Không lớn hơn 100 mPa.s. Phân tán một lượng chế phẩm tương ứng với 80,0 g chế phẩm đã làm khô vào trong *nước* rồi điều chỉnh đến 320 g với cùng dung môi. Khuấy trong 3 h rồi xác định độ nhớt sử dụng nhớt kế quay ở 23 °C và tốc độ quay 100 r/min (rotor 2).

Độ tan của phim

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