

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 đồ đựng kín.

Loại thuốc

Hạ acid uric máu, điều trị bệnh gút.

Hàm lượng thường dùng

50 mg; 100 mg; 300 mg.

ALPHA AMYLASE

Alpha amylase là một enzym thủy phân tinh bột hoặc một hỗn hợp các enzym có nguồn gốc từ nấm (như *Aspergillus oryzae*) hoặc từ các chủng vi khuẩn không gây bệnh (như *Bacillus subtilis*) có tác dụng chuyển hóa tinh bột thành dextrin và maltose. Alpha amylase có thể chứa các chất pha loãng không độc hại như lactose hoặc calci phosphat. Chế phẩm phải có hoạt lực không nhỏ hơn 800 đơn vị alpha amylase trong 1 gam. Hoạt lực alpha amylase (số đơn vị hoạt tính có trong một gam chế phẩm) là số gam bột ngô dễ tan hoặc tinh bột ngô bị thủy phân hết bởi 1,0 gam chế phẩm trong các điều kiện quy định ở phép định lượng.

Tính chất

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

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,0 g; 105 °C; 1 h).

Định lượng

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

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

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

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

Cách tiến hành:

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

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

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

Trong đó:

M là khối lượng tinh bột (g).

W là khối lượng mẫu thử (g).

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

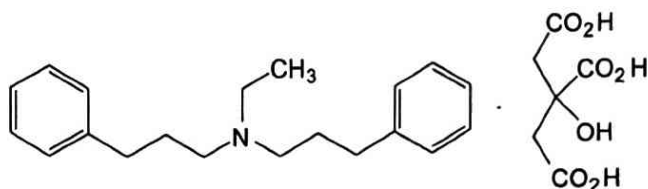
Bảo quản

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

Loại thuốc

Enzym thủy phân tinh bột.

ALVERIN CITRAT



$C_{20}H_{27}N.C_6H_8O_7$

P.t.l: 473,6

Alverin citrat là *N*-ethyl-3-phenyl-*N*-(3-phenylpropyl)propan-1-amin dihydro 2-hydroxypropan-1,2,3-tricarboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{20}H_{27}N.C_6H_8O_7$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, chảy ở khoảng 104 °C. Khó tan trong nước và methylen clorid, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính

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

pH

Dung dịch chế phẩm 0,5 % trong nước không có carbon dioxyd (TT) phải có pH từ 3,5 đến 4,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Dung dịch thử: Hoà tan 0,250 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi, thêm 2 ml amoniac (TT). Lắc dung dịch thu được 3 lần, mỗi lần với 15 ml methylen clorid (TT). Gộp các lớp dịch ở dưới, lắc với natri sulfat khan (TT), lọc và bốc hơi dịch lọc bằng cất quay ở nhiệt độ không quá 30 °C. Hoà tan cặn thu được bằng methylen clorid (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hoà tan 5 mg tạp chất D chuẩn của alverin (tạp chất D citrat) trong 5 ml nước, thêm 1 ml amoniac (TT). Lắc dung dịch thu được 3 lần, mỗi lần với 5 ml methylen clorid (TT). Gộp các lớp dịch ở dưới, lắc với natri sulfat khan (TT), lọc và bốc hơi dịch lọc bằng cất quay ở nhiệt độ không quá 30 °C. Hoà tan cặn thu được bằng methylen clorid (TT), thêm 0,2 ml dung dịch thử và pha loãng thành 2,0 ml bằng methylen clorid (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng methylen clorid (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng methylen clorid (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hoà tan alverin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất C và E) có trong một lọ chuẩn bằng 1 ml methylen clorid (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy, chiều dài 25 m, đường kính 0,32 mm, pha tĩnh poly(dimethyl)(diphenyl)siloxan (phim có độ dày 0,45 µm).

Khí mang: Khí heli dùng cho sắc ký.

Tốc độ dòng: 2,2 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 11.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 7	120
	7 - 13	120 → 240
	13 - 21	240
	21 - 24	240 → 290
	24 - 39	290
Buồng tiêm		290
Detector		290

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo alverin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic các tạp chất C và E.

Thời gian lưu tương đối so với alverin (thời gian lưu khoảng 16 min): Tạp chất A khoảng 0,28; tạp chất B khoảng 0,29; tạp chất C khoảng 0,46; tạp chất D khoảng 0,97; tạp chất E khoảng 1,7.

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

Giới hạn:

Tạp chất A, B: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,1 %.

Tạp chất C: Không được quá 0,2 %.

Tạp chất D, E: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,3 %.

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

Tổng tất cả các tạp chất không được quá 1,0 %.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1-cloro-3-phenylpropan.

Tạp chất B: 3-phenylpropan-1-ol.

Tạp chất C: *N*-ethyl-3-phenylpropan-1-amin.

Tạp chất D: *N*-(3-cyclohexylpropyl)-*N*-ethyl-3-phenylpropan-1-amin.

Tạp chất E: 3-phenyl-*N,N*-bis(3-phenylpropyl)propan-1-amin.

Kim loại nặng

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

Dùng 0,5 g chế phẩm, thử theo phương pháp 7. Dùng 1 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 80 °C; 2 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hoà tan 0,375 g chế phẩm trong 50 ml acid acetic khan

(TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 47,36 mg $C_{20}H_{27}N.C_6H_8O_7$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Giãn cơ trơn, giảm co thắt.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

NANG ALVERIN

Là nang cứng chứa alverin citrat.

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

Hàm lượng alverin citrat, $C_{20}H_{27}N.C_6H_8O_7$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

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: Châm 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 lượng alverin citrat, $C_{20}H_{27}N.C_6H_8O_7$, hòa tan dựa theo diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{20}H_{27}N.C_6H_8O_7$ trong alverin citrat chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng alverin citrat, $C_{20}H_{27}N.C_6H_8O_7$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

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

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

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

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

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

Tính hàm lượng $C_{20}H_{27}N.C_6H_8O_7$ trong nang dựa theo diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{20}H_{27}N.C_6H_8O_7$ trong alverin citrat chuẩn.

Bảo quản

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.