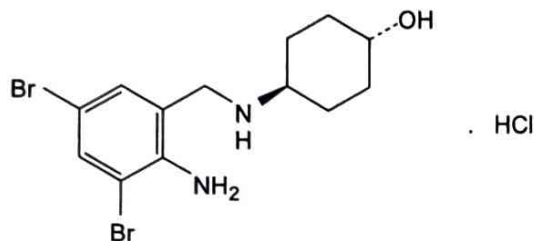


## AMBROXOL HYDROCLORID



$C_{13}H_{18}Br_2N_2O \cdot HCl$

P.t.l: 414,6

Ambroxol hydroclorid là *trans*-4-[(2-amino-3,5-dibromobenzy)amino]cyclohexanol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 %  $C_{13}H_{18}Br_2N_2O \cdot HCl$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

Bột kết tinh trắng hay vàng nhạt. Hơi tan trong nước, tan trong methanol, thực tế không tan trong methylen clorid.

### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

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

B. Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng acid. Pha loãng 2,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml với dung dịch acid sulfuric 0,05 M (TT). Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong dải bước sóng từ 200 nm đến 350 nm phải có 2 cực đại hấp thụ ở bước sóng 245 nm và 310 nm. Tỷ số độ hấp thụ cực đại ở bước sóng 245 nm so với độ hấp thụ ở bước sóng 310 nm ( $A_{245\text{ nm}}/A_{310\text{ nm}}$ ) từ 3,2 đến 3,4.

C. 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 - 2-propanol - ethyl acetat - hexan (1 : 10 : 20 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg ambroxol hydroclorid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

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 2/3 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ngoài không khí. Kiểm tra bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, kích thước với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu.

D. Hòa tan khoảng 25 mg chế phẩm trong 2,5 ml nước, trộn với 1,0 ml dung dịch amoniac loãng (TT), để yên trong 5 min. Lọc và acid hóa dịch lọc bằng dung dịch acid

nitric loãng (TT). Dịch lọc phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

### Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,75 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 15 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu V<sub>6</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

### pH

Từ 4,5 đến 6,0 (Phụ lục 6.2)

Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

### Tạp chất liên quan

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

Pha động: Hỗn hợp đồng thể tích của acetonitril (TT) với một dung dịch được chuẩn bị như sau: Hòa tan 1,32 g amoni phosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng acid phosphoric (TT) và pha loãng thành 1000 ml với nước.

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

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Để tạo tạp chất B, hòa tan 5 mg chế phẩm trong 0,2 ml methanol (TT), thêm 0,04 ml hỗn hợp gồm 1 thể tích formaldehyd (TT) và 99 thể tích nước. Làm nóng ở 60 °C trong 5 min. Làm bay hơi đến khô dưới luồng khí nitrogen. Hòa tan cặn trong 5 ml nước và pha loãng thành 20,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm  $\times$  4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5  $\mu$ m).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

Cách tiến hành:

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

Thời gian chạy sắc ký gấp 3 lần thời gian lưu của ambroxol. Thời gian lưu tương đối so với ambroxol (thời gian lưu khoảng 9 min) của tạp chất B khoảng 0,6.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất B.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất B và ambroxol phải ít nhất bằng 4,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, các pic tạp chất nếu có phải đáp ứng giới hạn sau:

Tạp đơn: Diện tích của từng pic tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Bỏ qua tất cả các pic có diện tích pic nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

*Ghi chú:*

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

Tạp chất B: *trans*-4-(6,8-dibromo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl)cyclohexanol.

Tạp chất C: *trans*-4-[[*(E)*-2-amino-3,5-dibromobenzyliden]amino]cyclohexanol.

Tạp chất D: *cis*-4-[(2-amino-3,5-dibromobenzyl)amino]cyclohexanol.

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

### Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 3. Dùng 2 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; 105 °C).

### Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

### Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 70 ml ethanol 96 % (TT) và thêm 5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CD).

Tiến hành định lượng bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), dùng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD). Đọc thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) đã tiêu thụ giữa 2 điểm uốn của đường cong chuẩn độ.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương đương với 41,46 mg  $C_{13}H_{18}Br_2N_2O$ .

### Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Thuốc long đờm.

### Chế phẩm

Viên nén, nang.

## NANG AMBROXOL HYDROCLORID

Là nang cứng chứa ambroxol 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 ambroxol hydroclorid**,  $C_{13}H_{18}Br_2N_2O.HCl$ , từ 95,0 % đến 105,0 % 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 ambroxol hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong phần Độ hòa tan, phổ thu được có hai cực đại hấp thụ tại bước sóng 244 nm và 308 nm.

### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu giò quay.

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

*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 dịch lọc thu được với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 15 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 244 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính lượng ambroxol hydroclorid đã hòa tan trong mỗi nang dựa vào độ hấp thụ của dung dịch ambroxol hydroclorid chuẩn được pha trong môi trường hòa tan có nồng độ tương đương nồng độ ambroxol hydroclorid của dung dịch thử.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 80 % (Q) lượng ambroxol hydroclorid,  $C_{13}H_{18}Br_2N_2O.HCl$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

*Dung dịch thử:* Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 100 mg ambroxol hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 70 ml pha động, lắc siêu âm để hòa tan, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

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

*Cách tiến hành:* Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu và dung dịch thử với thời gian gấp đôi thời gian lưu của pic chính. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tổng diện tích các pic phụ (không tính đến pic do dung môi) không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Acetonitril - dung dịch diamoni hydrophosphat 0,01 M được chỉnh đến pH 7,0 bằng acid phosphoric (50 : 50).

*Dung dịch chuẩn:* Cân chính xác khoảng 30 mg ambroxol hydroclorid chuẩn hòa tan trong pha động và thêm pha động vừa đủ 50,0 ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

*Dung dịch thử:* Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang, trộn đều và nghiền thành bột