

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 chì 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 thế 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

mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 30 mg ambroxol hydroclorid vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động, lắc kỹ để hòa tan và thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 10 mg ambroxol hydroclorid chuẩn trong 0,2 ml *methanol* (TT), thêm 0,04 ml hỗn hợp *formaldehyd - nước* (1 : 99). Đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 30 min. Làm bay hơi đến khô dưới luồng khí nitrogen. Hòa tan cân trong 5 ml *nước* và pha loãng thành 20,0 ml với 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 248 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 phân giải, thời gian lưu tương đối của pic sản phẩm phân hủy (tạp chất B) so với ambroxol (thời gian lưu khoảng 9 min) khoảng 0,6; độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic ambroxol không nhỏ hơn 4,0.

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

Tính hàm lượng ambroxol hydroclorid có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của ambroxol hydroclorid trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{13}H_{18}Br_2N_2O.HCl$ của ambroxol hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc long đờm.

Hàm lượng thường dùng

30 mg.

VIÊN NÉN AMBROXOL HYDROCLORID

Là viên nén chứa ambroxol 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 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 ở mục 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 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.

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 viên 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 75 % (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 ở mục 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 2 lần 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 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 ambroxol hydroclorid vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động, lắc kỹ để hòa tan và thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 10 mg ambroxol hydroclorid chuẩn trong 0,2 ml *methanol* (TT), thêm 0,04 ml hỗn hợp