

Tạp chất liên quan

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

Pha động: Acid phosphoric - acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - nước (2 : 400 : 600).

Dung dịch thử: Hoà tan 0,100 g chế phẩm trong acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hoà tan 50,0 mg acid salicylic (TT) (tạp chất C) trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hoà tan 10 mg acid salicylic (TT) (tạp chất C) trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Hút 1,0 ml dung dịch thu được và 0,2 ml dung dịch thử, thêm pha động vừa đủ 100,0 ml.

Dung dịch đối chiếu (3): Hoà tan acid acetylsalicylic chuẩn để định tính pic (chứa các tạp chất A, B, D, E và F) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml acetonitril (TT) bằng siêu âm.

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 237 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 7 lần thời gian lưu của acid acetylsalicylic.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất C. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo acid acetylsalicylic chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất A, B, D, E và F.

Thời gian lưu tương đối so với acid acetylsalicylic (thời gian lưu khoảng 5 min): Tạp chất A khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất C khoảng 1,3; tạp chất D khoảng 2,3; tạp chất E khoảng 3,2; tạp chất F khoảng 6,0.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của acid acetylsalicylic với pic của tạp chất C ít nhất là 6,0.

Giới hạn:

Tạp chất A, B, C, D, E, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Tạp chất 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 (1) (0,05 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %).

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 (1) (0,03 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 4-hydroxybenzoic.

Tạp chất B: Acid 4-hydroxybenzen-1,3-dicarboxylic (acid 4-hydroxyisophthalic).

Tạp chất C: Acid 2-hydroxybenzencarboxylic (acid salicylic).

Tạp chất D: Acid 2-[[2-(acetyloxy)benzoyl]oxy]benzoic (acid acetylsalicylsalicylic).

Tạp chất E: Acid 2-[(2-hydroxybenzoyl)oxy]benzoic (salsalat, acid salicylsalicylic).

Tạp chất F: 2-(acetyloxy)benzoic anhydrid (acetylsalicylic anhydrid).

Kim loại nặng

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

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 12 ml aceton (TT) và pha loãng với nước thành 20 ml. Lấy 12 ml dung dịch thu được đem thử theo phương pháp 2. Pha loãng dung dịch chỉ mẫu 100 phần triệu Pb (TT) bằng hỗn hợp aceton - nước (9 : 6) để được dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; trong chân không).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong 10 ml ethanol 96 % (TT) trong bình nón nút mài. Thêm 50,0 ml dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ). Đậy nút bình và để yên trong 1 h. Chuẩn độ bằng dung dịch acid hydrocloric 0,5 N (CĐ), dùng 0,2 ml dung dịch phenolphthalein (TT) làm chỉ thị.

Song song làm mẫu trắng.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ) tương đương với 45,04 mg C₉H₈O₄.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Ức chế cyclo-oxygenase không chọn lọc; hạ sốt, giảm đau, kháng viêm.

Chế phẩm

Viên nén, viên nén bao tan trong ruột.

VIÊN NÉN ACID ACETYLSALICYLIC

Viên nén aspirin

Là viên nén chứa acid acetylsalicylic.

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 acid acetylsalicylic, C₉H₈O₄, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Đun sôi 0,5 g bột viên trong 2 min đến 3 min với 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT)*. Để nguội, thêm *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* cho đến khi thừa acid, sẽ có tủa kết tinh. Lọc lấy tủa, hòa tan tủa trong vài ml *nước*, thêm 2 giọt *dung dịch sắt (III) clorid 0,5 % (TT)* sẽ có màu tím đậm.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 500 ml *dung dịch đệm pH 4,5*.

Pha *dung dịch đệm pH 4,5*: Hòa tan 29,9 g *natri acetat (TT)* trong *nước*, thêm 16,6 ml *acid acetic băng (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 10 L.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một lượng *dung dịch hòa tan*, lọc, bỏ 10 ml *dịch lọc đầu*. Đo độ hấp thụ ánh sáng ngay lập tức ở bước sóng 265 nm (Phụ lục 4.1) (nếu cần pha loãng *dịch lọc* với *môi trường hòa tan* để có nồng độ thích hợp), so với mẫu trắng là *môi trường hòa tan*. Song song đo độ hấp thụ ánh sáng của *dung dịch acid acetylsalicylic chuẩn* có nồng độ tương đương pha trong *môi trường hòa tan*. Từ hàm lượng acid acetylsalicylic chuẩn, tính lượng acid acetylsalicylic, $C_9H_8O_4$, có trong *dung dịch mẫu thử đã hòa tan*.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % lượng acid acetylsalicylic, $C_9H_8O_4$, so với hàm lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Giới hạn acid salicylic tự do

Không được quá 3,0 %.

Cân một lượng bột viên tương ứng với 0,2 g acid acetylsalicylic, lắc với 4 ml *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng với *nước* đến 100 ml ở nhiệt độ không quá 10 °C. Lọc ngay bằng giấy lọc và lấy 50 ml *dịch lọc* vào ống so màu Nessler, thêm vào 1 ml *dung dịch phèn sắt amoni 0,2 % (TT)* mới pha, trộn đều và để yên trong 1 min. *Dung dịch này không được có màu tím đậm hơn màu của dung dịch mẫu* [gồm 1 ml *dung dịch phèn sắt amoni 0,2 % (TT)* mới pha và hỗn hợp của 3 ml *dung dịch acid salicylic 0,10 % (kl/tt)* mới pha, 2 ml *ethanol 96 % (TT)* và *nước* vừa đủ 50 ml].

Định lượng

Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình, nghiền thành bột mịn, cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 0,5 g acid acetylsalicylic, thêm 30 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ)* đun sôi nhẹ trong 10 min, rồi chuẩn độ lượng natri hydroxyd thừa bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,5 N (CĐ)*, dùng *dung dịch đỏ phenol (TT)* làm chỉ thị. Song song tiến hành một mẫu trắng như trên. Hiệu số giữa 2 lần chuẩn độ biểu thị lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ)* đã dùng để định lượng.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CĐ)* tương ứng với 45,04 mg $C_9H_8O_4$.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm không steroid; chống kết tập tiểu cầu.

Hàm lượng thường dùng

100 mg, 300 mg, 500 mg.

VIÊN NÉN BAO TAN TRONG RUỘT ACID ACETYLSALICYLIC

Viên bao tan trong ruột aspirin

Là viên nén bao tan trong ruột chứa acid acetylsalicylic.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” mục Viên bao tan trong ruột (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng acid acetylsalicylic, $C_9H_8O_4$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 300 mg acid acetylsalicylic, đun sôi từ 2 min đến 3 min với 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 10 % (TT)*. Để nguội, thêm *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* cho đến khi thừa acid, sẽ có tủa kết tinh và có mùi acid acetic. Lọc lấy tủa, hòa tủa trong *nước*, *dung dịch thu được* khi thêm *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)* sẽ có màu tím đậm.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của *dung dịch thử* phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic acid acetylsalicylic trên sắc ký đồ của *dung dịch chuẩn*.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Giai đoạn trong môi trường acid

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 1000 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 2 h.

Cách tiến hành: Sau thời gian quy định, lấy một phần *dịch hòa tan*, lọc. Pha loãng *dịch lọc* với *môi trường hòa tan* (nếu cần) và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của *dung dịch thu được* ở bước sóng 276 nm với mẫu trắng là *môi trường hòa tan*. So sánh với *dung dịch acid acetylsalicylic chuẩn* có nồng độ tương đương pha trong cùng *dung môi*.

Tính lượng acid acetylsalicylic, $C_9H_8O_4$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của *dung dịch chuẩn*, *dung dịch thử* và hàm lượng $C_9H_8O_4$ trong acid acetylsalicylic chuẩn.

Yêu cầu: Không được quá 10 % lượng acid acetylsalicylic, $C_9H_8O_4$, so với lượng ghi trên nhãn hòa tan trong 2 h.