https://nhathuocngocanh.com/

lục 9.3), nếu dung dịch đục thì không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu I (Phụ lục 9.2).

Tạp chất liên quan

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

Pha động A: Dung dịch *kali dihydrophosphat (TT)* 0,025 M.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung môi hòa tan: Pha động A - pha động B (82 : 18).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa chế phẩm nồng độ 1 mg/ml trong dung môi hòa tan.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa adefovir monopivoxil chuẩn nồng độ 5 µg/ml trong dung môi hòa tan.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa adefovir chuẩn nồng độ 5 µg/ml trong dung môi hòa tan.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi hòa tan.

Dung dịch phù hợp hệ thống: Dung dịch chứa adefovir chuẩn 0,5 µg/ml, adefovir monopivoxil chuẩn 0,5 µg/ml, adefovir dipivoxil chuẩn 0,2 mg/ml trong dung môi hòa tan, siêu âm trong nước đá nếu cần.

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 260 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0	82	18
1	82	18
9	42	58
11	35	65
18	21	79
20	21	79
20,5	82	18

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phù hợp hệ thống, độ phân giải giữa pic của adefovir và pic của adefovir monopivoxil ít nhất là 1,5; độ phân giải giữa pic của adefovir monopivoxil và pic của adefovir dipivoxil ít nhất là 9.

Tiến hành sắc ký với các dung dịch đối chiếu (1), (2), (3) và dung dịch thử.

Tính hàm lượng các tạp chất adefovir monopivoxil và adefovir nếu có dựa vào diện tích pic adefovir monopivoxil và adefovir trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), dung dịch đối chiếu (2) và hàm lượng của chuẩn tương ứng.

Giới hạn:

Adefovir monopivoxil: Không được quá 1,0 %.

Adefovir: Không được quá 0,5 %.

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Tổng các tạp chất: Không được quá 2,0 %.

Dung môi tồn dư

Xác định các dung môi aceton, diclorometan, acetonitril, toluen và N,N-dimethylformamid bằng phương pháp phù hợp và theo các yêu cầu giới hạn quy định tại Phụ lục 10.14 Xác định dung môi tồn dư.

Kim loại nặng

Không được quá 0,001 % (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 1 g chế phẩm trong 10 ml *ethanol (TT)* tiến hành thử theo Phương pháp 1. Dùng 10 ml *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, dung môi hòa tan, điều kiện sắc ký, dung dịch phù hợp hệ thống và kiểm tra tính phù hợp của hệ thống như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm nồng độ 0,2 mg/ml trong dung môi hòa tan.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa adefovir dipivoxil chuẩn nồng độ 0,2 mg/ml trong dung môi hòa tan.

Tính hàm lượng $C_{20}H_{32}N_5O_8P$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic adefovir dipivoxil thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của $C_{20}H_{32}N_5O_8P$ trong adefovir dipivoxil chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ từ 2 °C - 10 °C.

Loại thuốc

Kháng virus.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

VIÊN NÉN ADEFOVIR DIPIVOXIL

Là viên nén chứa adefovir dipivoxil. 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 adefovir dipivoxil, $C_{20}H_{32}N_5O_8P$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Cân một lượng bột viên đã nghiền mịn tương đương với 10 mg adefovir dipivoxil vào bình định mức 50 ml. Thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, lắc để hòa tan và thêm cùng dung môi đến định mức, lắc đều, lọc.

https://nhathuocngocanh.com/

Pha loãng 10 ml dịch lọc thành 100 ml bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Đo phổ hấp thụ tử ngoại của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 200 nm đến 350 nm, phổ thu được phải cho cực đại hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng 259 nm.

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 600 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, hút dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng adefovir dipivoxil chuẩn bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ 16 µg/ml, siêu âm trong nước đá nếu cần.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 259 nm.

Tính lượng adefovir dipivoxil, $C_{20}H_{32}N_5O_8P$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của $C_{20}H_{32}N_5O_8P$ trong adefovir dipivoxil chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng adefovir dipivoxil, $C_{20}H_{32}N_5O_8P$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Độ đồng đều hàm lượng

Đáp ứng yêu cầu của Phụ lục 11.2.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, dung môi pha mẫu và điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Lấy 10 viên nén, mỗi viên cho vào một bình định mức 50 ml, thêm một lượng thích hợp dung môi pha mẫu, siêu âm trong nước đá để hòa tan, để nguội, thêm dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều và lọc. Tiếp tục pha loãng dịch lọc bằng dung môi pha mẫu để thu được dung dịch có nồng độ adefovir dipivoxil 0,2 mg/ml, nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa adefovir dipivoxil chuẩn nồng độ 0,2 mg/ml trong dung môi pha mẫu, siêu âm trong nước đá để hòa tan nếu cần.

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng adefovir dipivoxil, $C_{20}H_{32}N_5O_8P$, trong mỗi viên dựa vào diện tích pic adefovir dipivoxil thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của $C_{20}H_{32}N_5O_8P$ trong adefovir dipivoxil chuẩn.

Tạp chất liên quan

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

Pha động A: Dung dịch *kali dihydrophosphat (TT)* 0,025 M.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung môi pha mẫu: Pha động A - pha động B (82 : 18).

Dung dịch thử: Hòa tan lượng bột thuốc tương đương với 10 mg adefovir dipivoxil trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Lắc đều và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa adefovir monopivoxil chuẩn nồng độ 25 µg/ml trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa adefovir monopivoxil chuẩn 0,5 µg/ml, adefovir dipivoxil chuẩn 0,2 mg/ml trong dung môi pha mẫu, siêu âm trong nước đá để hòa tan nếu cần.

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 260 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0	82	18
1	82	18
9	42	58
11	35	65
18	21	79
20	21	79
20,5	82	18

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic adefovir monopivoxil và pic adefovir dipivoxil phải lớn hơn 9.

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

Tính hàm lượng tạp chất adefovir monopivoxil nếu có dựa vào diện tích pic adefovir monopivoxil trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và hàm lượng của adefovir monopivoxil chuẩn.

Giới hạn:

Adefovir monopivoxil: Không được quá 2,5 % so với hàm lượng ghi trên nhãn của adefovir dipivoxil.

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

Tổng diện tích các pic tạp đơn khác, ngoại trừ pic adefovir monopivoxil, không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2,0 %).

https://nhathuocngocanh.com/

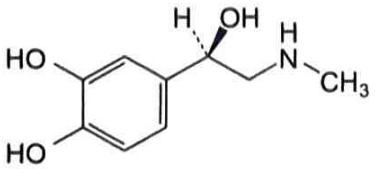
Định lượng
Lấy kết quả trung bình của 10 viên ở phần Độ đồng đều hàm lượng.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, nơi khô ráo, ở nhiệt độ dưới 25 °C.

Loại thuốc
Kháng virus.

Hàm lượng thường dùng
10 mg.

ADRENALIN
Epinephrin



$C_9H_{13}NO_3$ P.t.l: 183,2

Adrenalin là 4-[(1*R*)-1-hydroxy-2-(methylamino)ethyl] benzen-1,2-diol, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_9H_{13}NO_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất
Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Bị sẫm màu khi tiếp xúc với không khí và ánh sáng.
Thực tế không tan trong nước, ethanol 96 % và methylen clorid. Tan trong acid hydrocloric.

Định tính
A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của adrenalin chuẩn.
B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Dung dịch S: Hòa tan 1,000 g chế phẩm trong dung dịch *acid hydrocloric (TT)* 25,75 g/l và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Đo ngay sau khi pha.
Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu VN_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng
Từ -50° đến -54°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).
Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tránh ánh sáng khi chuẩn bị các dung dịch.
Pha động A: *Acetonitril (TT_1) - hỗn hợp dung môi A* (5 : 95).
Pha động B: *Acetonitril (TT_1) - hỗn hợp dung môi A* (45 : 55).
Hỗn hợp dung môi A: Hòa tan 5,0 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 2,6 g *natri octansulfonat (TT)* trong *nước dùng cho sắc ký (TT)* (thường cần khuấy ít nhất 30 min để hòa tan hoàn toàn) và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi. Điều chỉnh đến pH 2,8 bằng *acid phosphoric (TT)*.
Hỗn hợp dung môi B: *Acetonitril (TT_1) - hỗn hợp dung môi A* (13 : 87).
Dung dịch mẫu trắng: *Dung dịch acid hydrocloric 0,1 M - hỗn hợp dung môi B* (1 : 9).
Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi B.
Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi B. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi B.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 1,5 mg noradrenalin tartrat chuẩn (tạp chất B) và 1,5 mg *adrenalon hydroclorid (TT)* (tạp chất C) trong hỗn hợp dung môi B, thêm 1,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100 ml bằng hỗn hợp dung môi B.
Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan hỗn hợp tạp chất chuẩn của adrenalin (chứa tạp chất D và E) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml dung dịch mẫu trắng.
Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 4 mg tạp chất F chuẩn của adrenalin trong 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 5 ml bằng hỗn hợp dung môi B.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3 µm).
Nhiệt độ cột: 50 °C.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.
Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 15	92 → 50	8 → 50
15 - 20	50 → 92	50 → 8
20 - 25	92	8

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chất chuẩn của adrenalin và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất D và tạp chất E. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo tạp chất F chuẩn của adrenalin và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất F.
Thời gian lưu tương đối so với adrenalin (thời gian lưu khoảng 4 min): Tạp chất F khoảng 0,2; tạp chất B khoảng