

Giới hạn:

Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Tạp chất F

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Với những điều kiện dưới đây, bất kỳ hydrazin nào có trong mẫu thử cũng phản ứng với benzaldehyd để tạo thành benzaldehyd azin.

Pha động: 2-propanol - hexan (5 : 95).

Hỗn hợp dung môi: Methanol - dung dịch natri hydroxyd loãng (50 : 50).

Dung dịch A: Hòa tan 2,0 g benzaldehyd (TT) vào hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Chuẩn bị dung dịch trước khi dùng.

Dung dịch thử: Hòa tan 250,0 mg chế phẩm vào 5,0 ml hỗn hợp dung môi, thêm 4 ml dung dịch A, lắc đều và để yên ở nhiệt độ phòng trong 2,5 h. Thêm 5,0 ml hexan (TT) và lắc trong 1 min. Để yên cho tách lớp và lấy lớp phía trên.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10,0 mg hydrazin sulfat (TT) trong hỗn hợp dung môi bằng siêu âm trong 2 min và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Lấy 5,0 ml dung dịch thu được, thêm 4,0 ml dung dịch A, trộn đều rồi để yên 2,5 h ở nhiệt độ phòng. Thêm 5,0 ml hexan (TT) và lắc trong 1 min. Để yên cho tách lớp và lấy lớp phía trên.

Dung dịch mẫu trắng: Lấy 5,0 ml hỗn hợp dung môi, thêm 4,0 ml dung dịch A trộn đều rồi để yên 2,5 h ở nhiệt độ phòng. Thêm 5,0 ml hexan (TT) và lắc trong 1 min. Để yên cho tách lớp và lấy lớp phía trên.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh cyanosilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm), kích thước lỗ xốp 10 nm.

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 310 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch đối chiếu và dung dịch thử.

Thời gian lưu tương đối so với benzaldehyd (thời gian lưu khoảng 2,8 min): Benzaldehyd azin khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic của benzaldehyd azin với pic của benzaldehyd ít nhất là 2,0; tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 20 đối với pic của benzaldehyd azin.

Giới hạn:

Tạp chất F: Diện tích pic của benzaldehyd azin trên sắc ký đồ dung dịch thử không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (10 phần triệu hydrazin sulfat tương ứng với 2,5 phần triệu hydrazin).

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử 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

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

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

Tính hàm lượng alopurinol, C₅H₄N₄O, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng C₅H₄N₄O của alopurinol chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Điều trị bệnh gút và tăng acid uric máu.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN ALOPURINOL

Là viên nén chứa alopurinol.

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 alopurinol, C₅H₄N₄O, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm có một cực đại ở bước sóng khoảng 250 nm và phù hợp về hình dạng với phổ của dung dịch chuẩn.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g alopurinol với 5 ml dung dịch natri hydroxyd 1,25 M (TT), thêm 3 ml thuốc thử phosphomolybdotungstic (TT) và 5 ml dung dịch natri carbonat 20 % (TT), màu xanh xám sẽ xuất hiện.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc bằng dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT) để được dung dịch thử có nồng độ tương đương với dung dịch chuẩn.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 40 mg alopurinol chuẩn, chuyển vào bình định mức 200 ml, thêm 10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và siêu âm 2 min, tiếp tục lắc cơ học trong khoảng 10 min và thêm dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT) đến vạch. Pha loãng dung dịch thu được với dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT) để được dung dịch có nồng độ alopurinol khoảng 8 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch ở bước sóng cực đại khoảng 250 nm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. Tính lượng alopurinol, $C_5H_4N_4O$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_5H_4N_4O$ trong alopurinol chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng alopurinol, $C_5H_4N_4O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,25 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước.

Pha động A: Methanol - dung dịch đệm (10 : 90).

Pha động B: Methanol - dung dịch đệm (30 : 70).

Dung dịch thử: Thêm 10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) vào một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g alopurinol, siêu âm khoảng 1 min và pha loãng ngay lập tức bằng pha động A thành 200,0 ml, lắc đều và lọc.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg tạp chất A chuẩn của alopurinol trong pha động A, thêm 20 ml dung dịch thử và pha loãng ngay bằng pha động A thành 100,0 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm) (Cột Nucleosil C18 là phù hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1 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 (%)	Pha động B (%)
0	100	0
30	0	100
40	0	100

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp ít nhất 5 lần thời gian lưu của alopurinol.

Thứ tự rửa giải của các pic lần lượt là: tạp chất A, tạp chất B, tạp chất C (tạp chất B và C xuất hiện như một pic đôi không phân tách hoàn toàn) và alopurinol.

Thời gian lưu tương đối so với alopurinol: Tạp chất A khoảng 0,55; tạp chất B và C khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic alopurinol không nhỏ hơn 3.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của pic tương ứng với tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tổng diện tích của 2 pic tạp chất B và C không được lớn hơn 2 lần diện tích pic alopurinol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Diện tích của bất kỳ pic tạp đơn khác không được lớn hơn diện tích pic alopurinol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic tạp đơn khác (trừ các tạp chất A, B, C) không được lớn hơn 3 lần diện tích pic alopurinol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 lần diện tích pic alopurinol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,02 %).

Định lượng

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g alopurinol vào bình định mức 250 ml, thêm 20 ml dung dịch natri hydroxyd 0,05 M (TT), lắc trong 20 min, thêm tiếp 80 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và lắc trong 10 min. Thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) đến vạch, lắc đều và lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 250,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 100 mg alopurinol chuẩn vào bình định mức 250 ml, thêm 20 ml dung dịch natri hydroxyd 0,05 M (TT), lắc đều để hòa tan và thêm dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) đến vạch. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 250,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 250 nm, dùng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) làm mẫu trắng.

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).

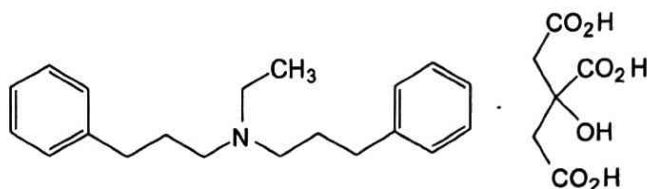
Bảo quản

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