

hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 310 nm không được lớn hơn 0,10.

Ghi chú:

Tạp chất J: 2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanon (salbutamon).

Bor

Không được quá 50 phần triệu.

Dung dịch thử: Thêm 5 ml dung dịch chứa *natri carbonat khan* (TT) 1,3 % và *kali carbonat* (TT) 1,7 % vào 50 mg chế phẩm. Bốc hơi trên cách thủy đến khô và sấy khô ở 120 °C. Nung cẩn thận đến khi vô cơ hóa hoàn toàn, để nguội và thêm 0,5 ml *nước*, 3,0 ml dung dịch *curcumin* (TT) 0,125 % trong *acid acetic băng* (TT) mới pha. Đun nóng nhẹ để hòa tan hoàn toàn, để nguội và thêm 3,0 ml hỗn hợp được điều chế bằng cách thêm từ từ và khuấy đều 5 ml *acid sulfuric* (TT) vào 5 ml *acid acetic băng* (TT). Trộn đều và để yên 30 min, pha loãng thành 100,0 ml bằng *ethanol 96 %* (TT), lọc và dùng dịch lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,572 g *acid boric* (TT) trong 1000,0 ml *nước*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml bằng *nước*. Lấy 2,5 ml dung dịch thu được, thêm 5 ml dung dịch chứa *natri carbonat khan* (TT) 1,3 % và *kali carbonat* (TT) 1,7 % và tiến hành tiếp tục như dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu ở bước sóng cực đại khoảng 555 nm. Độ hấp thụ của dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch 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 0,200 g chế phẩm trong 30 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch *acid perchloric 0,1 N* (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch *acid perchloric 0,1 N* (CĐ) tương đương với 23,93 mg $C_{13}H_{21}NO_3$.

Bảo quản

Trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

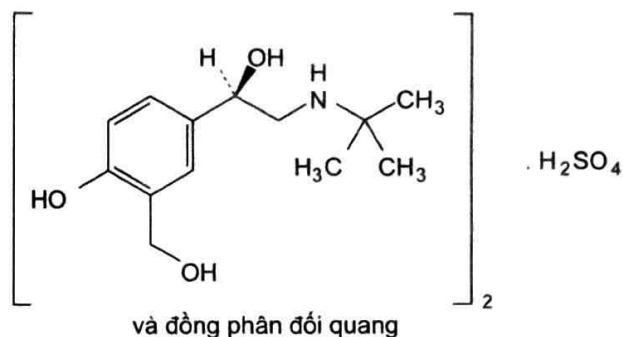
Loại thuốc

Kích thích β_2 giao cảm, thuốc giãn phế quản.

Chế phẩm

Thuốc hít, khí dung.

SALBUTAMOL SULFAT



$(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$

P.t.l: 576,7

Salbutamol sulfat là bis[(1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]-ethanol] sulfat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $(C_{13}H_{21}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình, màu trắng hay gần như trắng. Dễ tan trong nước, thực tế không tan hoặc rất khó tan trong ethanol 96 % và trong methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, E.

Nhóm II: A, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của salbutamol sulfat chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chuẩn trong *ethanol* (TT), bốc hơi đến khô và ghi lại phổ mới của các căn.

B. Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong dung dịch *acid hydrochloric 0,1 M* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với cùng dung môi. Đo phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) ở bước sóng 230 nm đến 350 nm, dung dịch phải có cực đại hấp thụ ở bước sóng 276 nm. Độ hấp thụ riêng ở cực đại hấp thụ phải từ 55 đến 64.

C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Amoniac - nước - ethyl acetat - 2-propanol - methyl isobutyl keton* (3 : 18 : 35 : 45 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 12 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với *nước*.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 12 mg salbutamol sulfat chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 10 ml bằng cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 2/3 bản mỏng, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, phun dung dịch *methylbenzothiazolon hydrazon hydroclorid* (TT) 0,1 % trong *methanol 90 %* (tt/tt), tiếp theo là dung dịch *kali fericyanid* (TT) 2 % trong hỗn hợp *amoniac 18 M* (TT) - *nước* (1 : 3), phun tiếp dung dịch

methylbenzothiazolon hydrazon hydroclorid (TT) 0,1 % trong *methanol* 90 % (tt/tt).

Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, kích thước và màu sắc.

D. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 50 ml dung dịch *dinatri tetraborat (TT)* 2 %. Thêm 1 ml dung dịch *aminopyrazolon (TT)* 3 %, 10 ml *methylen clorid (TT)* và 10 ml dung dịch *kali fericyanid (TT)* 2 %. Lắc mạnh và để cho tách lớp, màu đỏ cam xuất hiện trong lớp *methylen clorid*.

E. Chế phẩm cho phản ứng (A) của sulfat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước không có *carbon dioxyd (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không đậm hơn màu của dung dịch màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực

Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).

Xác định trên dung dịch S.

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 0,15 ml dung dịch đỏ *methylen (TT)* và 0,2 ml dung dịch *natri hydroxyd* 0,01 N (CD), dung dịch có màu vàng. Dung dịch chuyển sang màu đỏ khi thêm không quá 0,4 ml dung dịch *acid hydrocloric* 0,01 N (CD).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 3,45 g *natri dihydrophosphat monohydrat (TT)* trong 900 ml dung dịch *triethylamin (TT)* 0,05 % (tt/tt), điều chỉnh đến pH 3,0 bằng dung dịch *acid phosphoric loãng (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng dung dịch *triethylamin (TT)* 0,05 % (tt/tt).

Pha động B: *Methanol* - *acetonitril* (35 : 65).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với pha động A.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 3,0 mg tạp chất D chuẩn và 3,0 mg tạp chất F chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với pha động A. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan tạp chất J chuẩn trong dung dịch thử bằng siêu âm để được dung dịch có nồng độ 0,45 µg/ml.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 1 mg tạp chất D chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với pha động A.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 4 mg salbutamol sulfat chuẩn dùng kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất C, F, N và O) trong pha động A, thêm 0,4 ml dung dịch đối chiếu (4) và pha loãng thành 10,0 ml với pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel* hình cầu dùng cho sắc ký (3 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 273 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 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 - 5	95	5
5 - 30	95 → 10	5 → 90

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), (2), (3) và (5).

Thời gian lưu tương đối so với salbutamol (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất J khoảng 0,9; tạp chất C khoảng 1,6; tạp chất N khoảng 1,67; tạp chất D khoảng 1,68; tạp chất F khoảng 1,77; tạp chất O khoảng 1,82.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo salbutamol chuẩn dùng kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) để xác định pic của các tạp chất C, D, F, N và O. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất J.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,2; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic của tạp chất N so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến điểm thấp nhất của đường cong tách pic của tạp chất N khỏi pic của tạp chất D trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5); và tỷ số này cũng ít nhất là 2,0 khi H_p là chiều cao đỉnh pic của tạp chất J so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến điểm thấp nhất của đường cong tách pic của tạp chất J khỏi pic của salbutamol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Giới hạn:

Tạp chất D, F: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic tương ứng với các tạp D, tạp F trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tạp chất C, N và O: Diện tích của mỗi tạp chất không được lớn hơn hai lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng các tạp chất: Không được lớn hơn 0,9 %.

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

VIÊN NÉN SALBUTAMOL

DUỐC ĐIỀN VIỆT NAM VI

Ghi chú:

Tạp chất A: [5-[(1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-methoxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methanol.

Tạp chất B: (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-(4-hydroxyphenyl)ethanol.

Tạp chất C: (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-(4-hydroxy-3-methylphenyl)ethanol.

Tạp chất D: 5-[(1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxybenzaldehyd.

Tạp chất E: (1*RS*)-2-[benzyl(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanol.

Tạp chất F: 1,1'-[oxybis[methylen(4-hydroxy-1,3-phenylen)]]bis[2-[(1,1-dimethylethyl)amino]ethanol].

Tạp chất G: 2-[benzyl(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanon.

Tạp chất I: (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-(hydroxymethyl)-4-benzyloxyphenyl] ethanol.

Tạp chất J: 2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanon (salbutamon).

Tạp chất K: 2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[3-cloro-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)phenyl]ethanon.

Tạp chất L: (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[3-cloro-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)phenyl]ethanol.

Tạp chất M: (1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(methoxymethyl)phenyl]ethanol.

Tạp chất N: 2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[3-[[5-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-hydroxyphenyl]methyl]-4-hydroxy-5(hydroxymethyl)phenyl]ethanol.

Tạp chất O: Chưa biết cấu trúc.

Bor

Không được quá 50 phần triệu.

Dung dịch thử: Lấy 50 mg chế phẩm, thêm 5 ml dung dịch có chứa 1,3 % *natri carbonat khan* (TT) và 1,7 % *kali carbonat* (TT). Làm bay hơi tới gần trên cách thủy và sấy khô ở 120 °C. Nung nhanh cần đến khi các chất hữu cơ bị phá hủy hoàn toàn, để nguội, thêm 0,5 ml *nước* và 3,0 ml dung dịch *curcumin* (TT) 0,125 % trong *acid acetic băng* (TT) mới pha. Đun nóng cần thận đến khi tan hoàn toàn, để nguội và thêm 3,0 ml hỗn hợp được pha bằng cách thêm từ từ (vừa thêm vừa khuấy) 5 ml *acid sulfuric* (TT) vào 5 ml *acid acetic băng* (TT). Trộn đều rồi để yên 30 min. Pha loãng thành 100,0 ml với *ethanol* 96 % (TT), lọc và dùng dịch lọc làm dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,572 g *acid boric* (TT) trong vừa đủ 1000,0 ml *nước*. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với *nước*. Lấy 2,5 ml dung dịch, thêm 5 ml dung dịch có chứa 1,3 % *natri carbonat khan* (TT) và 1,7 % *kali carbonat* (TT) rồi tiến hành như đối với dung dịch thử, bắt đầu từ "Làm bay hơi tới gần trên cách thủy và sấy khô ở 120 °C..."

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu ở bước sóng cực đại khoảng 555 nm. Độ hấp thụ của dung dịch thử không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch 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 0,400 g chế phẩm trong 5 ml *acid formic khan* (TT), thêm 35 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch *acid perchloric* 0,1 N (CĐ). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch *acid perchloric* 0,1 N (CĐ) tương ứng với 57,67 mg ($C_{13}H_{21}NO_3$)₂H₂SO₄.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kích thích thụ thể beta2 giao cảm; giãn phế quản.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm, sirô, thuốc khí dung.

VIÊN NÉN SALBUTAMOL

Là viên nén chứa salbutamol sulfat.

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 salbutamol, $C_{13}H_{21}NO_3$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 2,5 mg salbutamol với 50 ml dung dịch *natri tetraborat* 2 %. Thêm 1 ml dung dịch *aminopyrazolon* 3 %, 10 ml dung dịch *kali fericyanid* 2 % và 10 ml *cloroform* (TT). Lắc đều và để phân lớp, lớp *cloroform* có màu đỏ cam.

B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Tiến hành như phần Tạp chất liên quan, chấm 2 µl mỗi dung dịch sau:

Dung dịch thử: Lấy một lượng bột viên tương ứng với 10 mg salbutamol, thêm 10 ml *methanol* 80 % (tt/tt), khuấy kỹ, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 12 mg salbutamol sulfat chuẩn trong 10 ml *methanol* 80 % (tt/tt).

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về màu sắc, kích thước và giá trị R_f .

C. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 4 mg salbutamol với 10 ml *nước*, lọc. Dịch lọc phải cho phản ứng của ion sulfat (Phụ lục 8.1).