

Định lượng

Cân 20 viên đã loại bỏ lớp bao, cân xác định khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn.

Định lượng rutin

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol* - *dung dịch đệm phosphat pH 3,0 - tetrahydrofuran* (10 : 70 : 20).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg rutin chuẩn vào trong bình định mức 50 ml, hòa tan và pha loãng bằng *methanol* (TT) đến định mức, trộn đều. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động, trộn đều.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg rutin chuyển vào trong 1 bình định mức 50 ml, thêm 35 ml *methanol* (TT), lắc siêu âm 15 min và thêm *methanol* (TT) đến định mức, trộn đều, lọc qua giấy lọc, bỏ phần dịch lọc đầu. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động, trộn đều.

Điều kiện sắc ký :

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột : 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic rutin trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng rutin, $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$, trong một viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$ của rutin chuẩn.

Định lượng acid ascorbic

Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg acid ascorbic, thêm 50 ml hỗn hợp gồm nước mới đun sôi để nguội và *dung dịch acid acetic 1 M* (TT) (10 : 1), lắc kỹ. Thêm 1ml *dung dịch hồ tinh bột* (TT) và định lượng bằng *dung dịch iod 0,1 N* (CĐ) cho đến khi xuất hiện màu xanh lam bền vững ít nhất trong 30 s.

1 ml *dung dịch iod 0,1 N* (CĐ) tương đương với 8,806 mg $C_6H_8O_6$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng, tránh để tiếp xúc với kim loại.

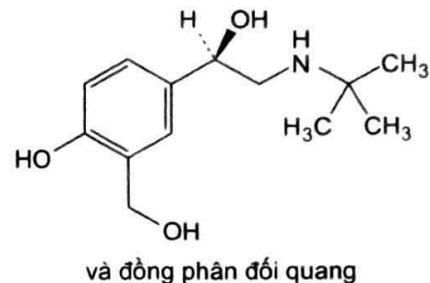
Loại thuốc

Bảo vệ thành mạch.

Hàm lượng thường dùng

Rutin 50 mg, acid ascorbic 50 mg.

SALBUTAMOL



$C_{13}H_{21}NO_3$

P.t.l: 239,3

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

Tính chất

Bột tinh thể trắng hay gần như trắng. Hơi tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Chảy ở khoảng 155 °C kèm theo phân hủy.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của salbutamol chuẩn.

B. Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong *dung dịch acid hydrochloric 1 %* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrochloric 1 %* (TT). Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong dải bước sóng từ 230 nm đến 350 nm phải cho cực đại hấp thụ ở 276 nm. A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại phải từ 66 đến 75.

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

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

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg salbutamol chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 3/4 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và phun lên bản mỏng dung dịch *3-methylbenzothiazolin-2-on hydrazone hydroclorid* (TT) 0,1 % trong *methanol* (TT) 90 % (tt/tt), sau đó phun dung dịch *kali fericyanid* (TT) 2 % trong hỗn hợp *amoniac đậm đặc - nước* (1 : 3), sau đó phun dung dịch *methylbenzothiazolon hydrazone hydroclorid* (TT) 0,1 % trong *methanol* (TT) 90 % (tt/tt).

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

D. Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 50 ml dung dịch *natri tetraborat* (TT) 2 %, thêm 1 ml dung dịch *4-aminophenazon* (TT) 3 %, 10 ml *methylen clorid* (TT) và 10 ml dung dịch *kali fericyanid* (TT) 2 %, lắc đều và để yên cho tách lớp. Lớp *methylen clorid* phải có màu đỏ cam.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *methanol* (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 được đậm hơn dung dịch màu mẫu VN₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực

Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Acetonitril* - dung dịch đệm pH 3,65 (22 : 78).

Dung dịch đệm pH 3,65: Dung dịch chứa 2,87 g/l *natri heptansulfonat* (TT) và 2,5 g/l *kali dihydrophosphat* (TT) được điều chỉnh đến pH 3,65 bằng dung dịch *acid phosphoric* loãng (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,0 mg salbutamol chuẩn, 2 mg tạp chất B chuẩn của salbutamol, 3,0 mg tạp chất D chuẩn của salbutamol, 3,0 mg tạp chất F chuẩn của salbutamol và 3,0 mg tạp chất G chuẩn của salbutamol trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan tạp chất I chuẩn của salbutamol có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm) với diện tích bề mặt riêng 335 m²/g và kích thước lỗ xốp 10 nm, carbon chiếm 11,7 %.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 25 lần thời gian lưu của salbutamol.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định

pic của tạp chất B, D, F và G. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất I.

Thời gian lưu tương đối so với salbutamol (thời gian lưu khoảng 2 min): Tạp chất B khoảng 1,3; tạp chất A khoảng 1,7; tạp chất C khoảng 2,0; tạp chất D khoảng 2,7; tạp chất H khoảng 3,0; tạp chất E khoảng 3,1; tạp chất G khoảng 4,1; tạp chất F khoảng 6,2; tạp chất I khoảng 23,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của salbutamol và pic của tạp chất B ít nhất là 3,0.

Giới hạn:

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

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

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

Tạp chất A, B, C, E, H, I: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic salbutamol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic salbutamol trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng các tạp chất không được quá 1,0 %.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

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-phenylene))]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 H: 4-[2-[(1,1-dimethylethyl)amino]ethyl]-2-methylphenol.

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

Tạp chất J

Không được quá 0,2 %.

Hòa tan 50,0 mg trong dung dịch *acid hydrocloric* 0,1 % (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Độ

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.

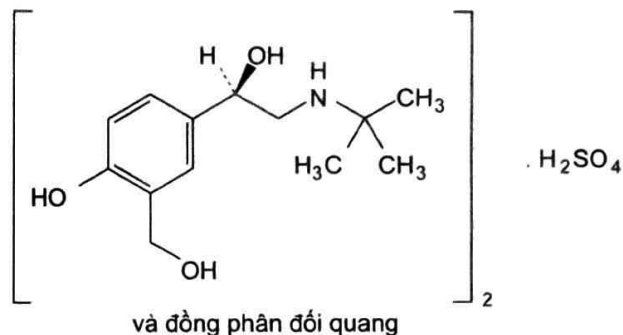
Loại thuốc

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