

0,02 N (CD) hoặc dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CD) cần dùng để làm chuyển màu của chỉ thị không quá 0,2 ml.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Cloroform - ethyl acetat (1 : 9).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,25 g terpin hydrat chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100 ml bằng methanol (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 3 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Sấy bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 5 min. Để nguội bản mỏng sau khi sấy, phun dung dịch vanilin 1 % trong acid sulfuric (TT). Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ vết phụ nào khác với vết chính không được có màu đậm hơn màu của vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Nước

Từ 8,0 % đến 10,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,20 g chế phẩm.

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 khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan một lượng chính xác biphenyl trong cloroform (TT) để được dung dịch chứa khoảng 20 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 170 mg chế phẩm, hòa tan bằng 5 ml ethanol 96 % (TT) trong bình định mức 100 ml, thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội và thêm cloroform (TT) đến vạch.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 170 mg terpin hydrat chuẩn, hòa tan bằng 5 ml ethanol 96 % (TT) trong bình định mức 100 ml, thêm 5,0 ml dung dịch chuẩn nội và thêm cloroform (TT) đến vạch.

Điều kiện sắc ký:

Cột thép không gỉ hoặc thủy tinh (1,2 m $\times$ 3,5 mm) được nhồi diatomit đã rửa acid đến trung tính và đã silan hóa (chromosorb AW - 80 - 100 mesh) (TT) với 6 % chất hấp phụ dimethylpolysiloxan dùng cho sắc ký khí (TT).

Khí mang là nitơ dùng cho sắc ký khí (TT) với lưu lượng cần thiết để đạt được thời gian lưu của terpin khoảng 7 min và của biphenyl khoảng 11 min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ cột ở 120 °C, nhiệt độ của buồng tiêm và detector ở 260 °C.

Thể tích tiêm: 1 μ l.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch chuẩn. Độ phân giải giữa pic terpin và biphenyl không được nhỏ hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của tỷ lệ diện tích giữa pic terpin và pic chuẩn nội thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiêm dung dịch thử. Tính hàm lượng $C_{10}H_{20}O_2$ theo tỷ lệ diện tích giữa pic terpin và pic chuẩn nội thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{20}O_2$ trong terpin hydrat chuẩn.

Bảo quản

Trong lọ nút kín, tránh ánh sáng.

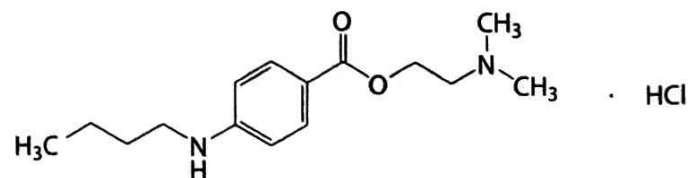
Loại thuốc

Tăng tiết dịch khí quản (long đờm).

Chế phẩm

Thường được kết hợp trong các chế phẩm trị ho như: Viên uống terpin benzoat, viên uống terpin codein.

TETRACAIN HYDROCLORID



$C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$

P.t.l: 300,8

Tetracain hydroclorid là 2-(dimethylamino)ethyl-4-(butylamino) benzoat hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hơi hút ẩm. Dễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Chảy ở khoảng 148 °C hoặc chảy ở khoảng 134 °C và 139 °C tương ứng với hai dạng tinh thể khác nhau. Hỗn hợp của các dạng này có điểm chảy trong khoảng 134 °C đến 147 °C.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, D.

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 tetracain hydroclorid chuẩn.

B. Thêm 1 ml dung dịch amoni thiocyanat (TT) vào 10 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), tủa kết tinh màu trắng được tạo thành. Tủa này sau khi kết tinh lại từ nước và sấy khô ở 80 °C trong 2 h thì chảy ở khoảng 131 °C.

C. Thêm 0,5 ml acid nitric bốc khói (TT) vào 5 mg chế phẩm. Bốc hơi đến khô trên cách thủy, để nguội và hòa

tan cần trong 5 ml *aceton* (TT). Thêm 1 ml *dung dịch kali hydroxyd 0,1 M trong ethanol* (TT), màu tím xuất hiện.

D. *Dung dịch S* cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd* (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Pha loãng 2 ml *dung dịch S* thành 10 ml bằng *nước*. *Dung dịch* thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 4,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Pha loãng 1 ml *dung dịch S* thành 10 ml bằng *nước không có carbon dioxyd* (TT).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các *dung dịch* ngay trước khi dùng hoặc bảo quản ở 2 °C đến 8 °C.

Pha động A: hòa tan 1,36 g *kali dihydrophosphat* (TT) trong *nước*, thêm 0,5 ml *acid phosphoric* (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*.

Pha động B: *Acetonitril* (TT).

Hỗn hợp dung môi: *Acetonitril* - *nước* (20 : 80).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong hỗn hợp *dung môi* và pha loãng thành 50 ml với cùng *dung môi*.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml *dung dịch thử* thành 100,0 ml bằng hỗn hợp *dung môi*. Pha loãng 1,0 ml *dung dịch* thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp *dung môi*.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan *tetracain* chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B và C) có trong 1 lọ chuẩn trong 2 ml hỗn hợp *dung môi*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 300 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 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 - 3	80	20
3 - 18	80 → 40	20 → 60
18 - 23	40	60

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo *tetracain* chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của *dung dịch đối chiếu (2)* để xác định pic của tạp chất A, B và C.

Thời gian lưu tương đối so với *tetracain* (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất B khoảng 1,7; tạp chất C khoảng 2,1.

Trên sắc ký đồ của *dung dịch đối chiếu (2)*, độ phân giải giữa pic của *tetracain* và pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất B là 0,6; tạp chất C là 0,7.

Giới hạn:

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất B là 0,6; tạp chất C là 0,7.

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của *dung dịch đối chiếu (1)* (0,05 %).

Tạp chất B, C: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của *dung dịch đối chiếu (1)* (0,1 %).

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 (1)* (0,10 %).

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

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của *dung dịch đối chiếu (1)* (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 4-aminobenzoic.

Tạp chất B: Acid 4-(butylamino)benzoic.

Tạp chất C: Methyl 4-(butylamino)benzoat.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 12 ml *dung dịch S* tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb* (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (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 0,250 g chế phẩm trong 50 ml *ethanol 96 %* (TT) và thêm 5,0 ml *dung dịch acid hydroloric 0,01 N* (CD). Tiến hành định lượng theo phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2) bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CD). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CD) đã tiêu thụ giữa hai điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CD) tương đương với 30,08 mg $C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Gây tê tại chỗ.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, kem, *dung dịch dùng tại chỗ*.