

kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), thời gian chuẩn độ trong vòng 2 min. Làm mẫu trắng song song trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 16,86 mg C₁₂H₁₇ClN₄OS.HCl.

Bảo quản

Trong bao bì kín (không làm bằng kim loại), tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin nhóm B.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM THIAMIN HYDROCLORID

Thuốc tiêm vitamin B₁

Là dung dịch vô khuẩn của thiamin hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng thiamin hydroclorid, C₁₂H₁₇ClN₄OS.HCl, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

A. Lấy một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 20 mg thiamin hydroclorid, pha loãng với nước thành 10 ml. Tiếp tục tiến hành như mô tả ở phép thử định tính B trong chuyên luận “Thiamin hydroclorid”, bắt đầu từ “thêm 1 ml dung dịch acid acetic 2 M (TT)...”.

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

C. Chế phẩm cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 2,5 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 3,5 EU/mg thiamin hydroclorid (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1 g natri heptan sulfonat (TT) trong hỗn hợp gồm 180 ml methanol (TT) và 10 ml triethylamin (TT), pha loãng với nước thành 1000 ml. Điều chỉnh tới pH 3,2 với acid phosphoric (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch thiamin hydroclorid chuẩn trong dung dịch acid hydrocloric 0,005 M (TT), có nồng độ chính xác khoảng 0,05 mg/ml.

Dung dịch thử: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 100 mg thiamin hydroclorid, pha loãng với dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) thành 100,0 ml, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với nước, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 244 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành: Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng thiamin hydroclorid, C₁₂H₁₇ClN₄OS.HCl, trong thuốc tiêm dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ C₁₂H₁₇ClN₄OS.HCl của dung dịch chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

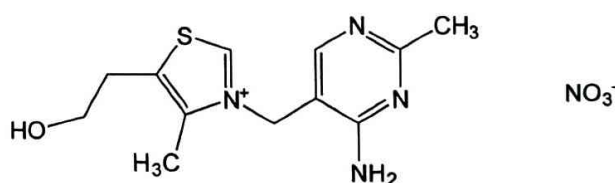
Loại thuốc

Vitamin.

Hàm lượng thường dùng

2,5 %.

THIAMIN NITRAT



C₁₂H₁₇N₅O₄S

P.t.l: 327,4

Thiamin nitrat là 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol nitrat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % C₁₂H₁₇N₅O₄S, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng hoặc tinh thể nhỏ không màu. Hơi tan trong nước, dễ tan trong nước sôi, khó tan trong ethanol 96 % và methanol.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C.

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của thiamin nitrat chuẩn.

B. Hòa tan khoảng 20 mg chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 1 ml dung dịch acid acetic 2 M (TT) và 1,6 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), đun nóng trên cách thủy 30 min, để nguội. Thêm 5 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT), 10 ml dung dịch kali fericyanid 5 % (TT) và 10 ml n-butanol (TT), lắc mạnh 2 min. Lớp butanol ở trên cho huỳnh quang xanh lam rõ, đặc biệt khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Làm lại phản ứng nhưng dùng 0,9 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và 0,2 g natri sulfat (TT) thay cho 1,6 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT), lớp butanol không có huỳnh quang.

C. 5 mg chế phẩm cho phản ứng đặc trưng của ion nitrat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của màu mẫu V₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

pH của dung dịch S phải từ 6,8 đến 7,6 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch natri hexansulfonat (TT) 0,3764 % đã được chỉnh đến pH 3,1 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động B: Methanol dùng cho sắc ký lỏng (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,35 g chế phẩm trong 15,0 ml dung dịch chứa 5 % (tt/tt) acid acetic băng (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan thiamin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B và C) có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml dung dịch chứa 0,75 % (tt/tt) acid acetic băng (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 248 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 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 - 2	90	10
2 - 27	90 → 70	10 → 30
27 - 35	70 → 50	30 → 50
35 - 42	50	50

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo thiamin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A, B và C.

Thời gian lưu tương đối so với pic thiamin (khoảng 30 min): Tạp chất A khoảng 0,3, tạp chất B khoảng 0,9, tạp chất C khoảng 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic thiamin ít nhất là 3,0 và độ phân giải giữa pic thiamin và pic tạp chất C ít nhất là 2,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,6 %).

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

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 diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 10 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

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 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-methyl]-4-methyl-5-[2-(sulphonatooxy)ethyl]thiazol (ester thiamin sulfat).

Tạp chất B: 3-[(4-aminopyrimidin-5-yl)methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol (desmethylthiamin).

Tạp chất C: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-methyl]-5-(2-cloroethyl)-4-methylthiazol (cloro-thiamin).

Tạp chất E: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2(3H)-thion (thioxothiamin).

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 4. Dùng 2 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.