

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2), các pic có thời gian lưu tương đối so với artesunat (thời gian lưu khoảng 9 min) như sau: α -artenimol khoảng 0,58; β -artenimol (tạp chất A) khoảng 0,91 và artemisinin (tạp chất B) khoảng 1,30. Phép thử chỉ có giá trị khi tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) không nhỏ hơn 5,0 (H_p là chiều cao trên đường nền của pic β -artenimol và H_v là chiều cao trên đường nền của đáy hõm tách pic β -artenimol và pic artesunat). Trên sắc ký đồ của dung dịch thử có thể có một pic (tạp chất C) có thời gian lưu tương đối khoảng 2,7 so với pic artesunat.

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

Tổng diện tích đáp ứng của pic α -artenimol và β -artenimol không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Diện tích của pic tương ứng với tạp chất B (artemisinin) không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Diện tích của pic tương ứng với tạp chất C, sau khi nhân với 0,07 (hệ số hiệu chỉnh), không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Diện tích của bất kỳ pic nào khác, ngoài pic chính, không được lớn hơn 0,3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tổng diện tích hiệu chỉnh của bất cứ pic nào tương ứng với tạp chất C và diện tích của tất cả các pic khác ngoài pic chính không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2,0 %). Bỏ qua pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 2,5 EU/mg artesunat.

Tiến hành thử theo chuyên luận "Phép thử nội độc tố vi khuẩn" (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 3,0 (44 : 56).

Dung dịch đệm phosphat pH 3,0: Hòa tan 1,36 g kali dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh tới pH 3,0 bằng acid phosphoric đậm đặc (TT) và pha loãng thành 1000 ml với nước.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 100 mg chế phẩm (từ hỗn hợp 20 đơn vị chế phẩm đã được làm đồng đều) vào bình định mức 25 ml, thêm khoảng 15 ml acetonitril (TT), lắc để hòa tan và thêm acetonitril (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch artesunat chuẩn trong acetonitril (TT) có nồng độ chính xác khoảng 4 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 216 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký riêng biệt 6 lần dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng artesunat, $C_{19}H_{28}O_8$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{19}H_{28}O_8$ của artesunat chuẩn.

Bảo quản

Bột pha tiêm artesunat được bảo quản trong lọ kín, để ở nơi mát, tránh ánh sáng.

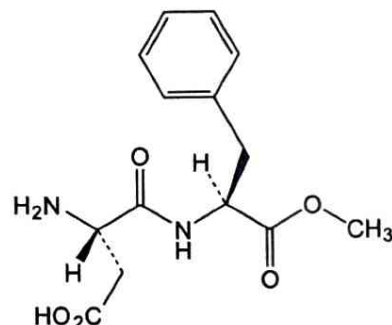
Loại thuốc

Thuốc chống sốt rét.

Hàm lượng thường dùng

60 mg.

ASPARTAM



$C_{14}H_{18}N_2O_5$

P.t.l: 294,3

Aspartam là acid (3S)-3-amino-4-[(2S)-1-methoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl]amino]-4-oxobutanoic (methyl α -L-aspartyl-L-phenylalaninat), phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{14}H_{18}N_2O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, hơi hút ẩm.

Khó tan hoặc hơi tan trong nước và ethanol 96 %, thực tế không tan trong hexan và dicloromethan.

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 aspartam chuẩn.

B. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Đo phổ hấp

thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 230 nm đến 300 nm. Dung dịch phải có các cực đại hấp thụ tại bước sóng 247 nm, 252 nm, 258 nm và 264 nm.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Nước - acid formic khan - methanol - dicloromethan (2 : 4 : 30 : 64).

Dung dịch thử: Hòa tan 15 mg chế phẩm trong 2,5 ml nước, pha loãng thành 10 ml bằng acid acetic (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 15 mg aspartam chuẩn trong 2,5 ml nước và pha loãng thành 10 ml bằng acid acetic (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl các dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Làm khô bản mỏng ngoài không khí. Phun dung dịch ninhydrin (TT) và sấy bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C trong 15 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, kích thước và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

D. Hòa tan khoảng 20 mg chế phẩm trong 5 ml methanol (TT), thêm 1 ml dung dịch hydroxylamin kiềm (TT₁). Đun nóng trên cách thủy trong 15 min. Để nguội, điều chỉnh đến pH 2 bằng dung dịch acid hydrochloric loãng (TT). Thêm 0,1 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT), màu đỏ nâu xuất hiện.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,8 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch màu mẫu VL₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Độ dẫn điện

Không được quá 30 µS·cm⁻¹ (Phụ lục 6.10).

Xác định độ dẫn điện của dung dịch S (C₁) và của nước đã dùng để chuẩn bị dung dịch S (C₂). Các kết quả đọc được phải ổn định, chỉ được lệch 1 % trong khoảng thời gian 30 s. Tính độ dẫn điện của dung dịch S bằng công thức:

$$C_1 - 0,992C_2$$

Góc quay cực riêng

Từ +14,5° đến +16,5°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 2,00 g chế phẩm trong dung dịch acid formic khan 69,0 % và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Đo góc quay cực của dung dịch thu được trong vòng 30 min sau khi pha.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch kali dihydrophosphat 0,68 % (TT) đã được điều chỉnh đến pH 3,7 bằng acid phosphoric (TT) (10 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,60 g chế phẩm trong hỗn hợp acid acetic băng - nước (1,5 : 98,5) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 9,0 mg diketopiperazin chuẩn trong hỗn hợp acid acetic băng - nước (1,5 : 98,5) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 30,0 mg phenylalanin (TT) trong hỗn hợp acid acetic băng - nước (15 : 85) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng nước. Pha loãng 3,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 30,0 mg L-aspartyl-L-phenylalanin (TT) trong hỗn hợp acid acetic băng - nước (15 : 85) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng nước. Trộn 1,0 ml dung dịch thu được với 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm đến 10 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp hai lần thời gian lưu của aspartam.

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (3), điều chỉnh độ nhạy của thang đo sao cho chiều cao của pic chính không thấp hơn 50 % của toàn thang đo.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa hai pic của phenylalanin và L-aspartyl-L-phenylalanin ít nhất là 3,5.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với diketopiperazin không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,5 %) và diện tích của pic tương ứng với phenylalanin không được lớn hơn pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Tổng diện tích của tất cả các pic phụ, ngoài pic chính, trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (1,5 %), loại bỏ các pic của dung môi pha mẫu.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 3. Dùng 1 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 4,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

THUỐC BỘT ASPARTAM

Tro sulfat

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

Định lượng

Cân chính xác khoảng 0,250 g chế phẩm, hòa tan trong hỗn hợp gồm 1,5 ml *acid formic khan (TT)* và 60 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 đương với 29,43 mg $C_{14}H_{18}N_2O_5$.

Bảo quản

Trong đồ bao gói kín.

Loại thuốc

Chất làm ngọt.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc bột.

THUỐC BỘT ASPARTAM

Là thuốc bột chứa aspartam.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận Thuốc bột (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng aspartam, $C_{14}H_{18}N_2O_5$, từ 90 % đến 110 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột màu trắng, có vị ngọt.

Định tính

A. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *ethanol (TT)* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi, lắc đều, lọc. Đo phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 200 đến 300 nm, phải cho các cực đại hấp thụ tại 247 nm, 252 nm, 258 nm và 264 nm.

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: Nước - *acid formic* - *methanol* - *metylen clorid* (2 : 4 : 30 : 64).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột chế phẩm tương ứng với 15 mg aspartam trong 2,5 ml nước, thêm *acid acetic (TT)* vừa đủ 10 ml. Lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch aspartam chuẩn 0,15 % trong hỗn hợp gồm 2,5 thể tích nước và 7,5 thể tích *acid acetic (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc ký ra, để khô ngoài không khí, phun dung dịch *ninhydrin 2 % (TT)* và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 9,0 % (Phụ lục 9.6).
(1 g; 80 °C).

Định lượng

Cân 20 đơn vị chế phẩm, xác định khối lượng trung bình, trộn đều. Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng 40 mg aspartam vào bình định mức 100 ml, hòa tan bằng dung dịch *acid hydrochloric 2 M (TT)* và thêm đến định mức với cùng một dung môi, lắc đều. Lọc, bỏ dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được ở bước sóng 258 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là dung dịch *acid hydrochloric 2 M (TT)*. So sánh với dung dịch aspartam chuẩn 0,040 % trong dung dịch *acid hydrochloric 2 M (TT)*.

Tính hàm lượng aspartam, $C_{14}H_{18}N_2O_5$, trong chế phẩm dựa vào hàm lượng $C_{14}H_{18}N_2O_5$ trong aspartam chuẩn.

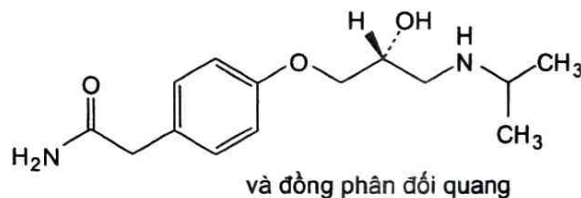
Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Hàm lượng thường dùng

1 g.

ATENOLOL



$C_{14}H_{22}N_2O_3$

P.t.l: 266,3

Atenolol là 2-[4-[(2RS)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)-amino]propoxy]phenyl]acetamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{14}H_{22}N_2O_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, hơi tan trong nước, tan trong *ethanol khan*, khó tan trong *metylen clorid*.

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 atenolol chuẩn.

B. Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng *methanol (TT)*. Đo phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm. Phổ hấp thụ từ ngoại phải có hai cực đại hấp thụ ở bước sóng 275 nm và 282 nm. Tỷ số độ hấp thụ ở bước sóng 275 nm và bước sóng 282 nm từ 1,15 đến 1,20.