

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.

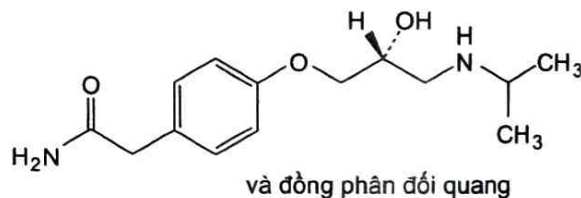
Bảo quản

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.

C. Điểm chảy: Từ 152 °C đến 155 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Silica gel đã được silan hóa F_{254} .

Dung môi khai triển: Amoniac 18 M - methanol (1 : 99).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 1 ml methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg atenolol chuẩn trong 1 ml methanol (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và kích thước.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch màu chuẩn tương tự ở mức 6 (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: Hòa tan 1,0 g natri octansulfonat (TT) và 0,4 g tetrabutylamoni hydrosulfat (TT) trong 1 L hỗn hợp dung môi gồm: Tetrahydrofuran - methanol (TT₂) - dung dịch kali dihydrophosphat 0,34 % (20 : 180 : 800); điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 20,0 ml pha động và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg atenolol chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất: B, F, G, I và J) bằng 1,0 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): 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 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm $\times$ 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 226 nm.

Tốc độ dòng: 0,6 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của atenolol.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo atenolol 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 các tạp chất B, F, G, I và J.

Thời gian lưu tương đối so với atenolol (thời gian lưu

khoảng 8 min): Tạp chất B khoảng 0,3; tạp chất J khoảng 0,7; tạp chất I khoảng 0,8; tạp chất F khoảng 2,0 (gồm hai pic); tạp chất G khoảng 3,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất J (tạp chất chưa định danh) với pic của tạp chất I ít nhất là 1,4.

Giới hạn:

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất I với hiệu số hiệu chỉnh là 1,5.

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

Tạp chất F, G, I: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Bỏ qua những 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: 2-(4-Hydroxyphenyl)acetamid.

Tạp chất B: 2-[4-[(2RS)-2,3-Dihydroxypropoxy]phenyl]acetamid.

Tạp chất D: 2-[4-[(2RS)-3-Chloro-2-hydroxypropoxy]phenyl]acetamid.

Tạp chất E: 2,2'-[(2-Hydroxypropan-1,3-diyl)bis(oxy-4,1-phenylene)]diacetamid.

Tạp chất F: 2,2'-[[[(1-Methylethyl)imino]bis[(2-hydroxypropan-3,1-diyl)oxy-4,1-phenylene]]diacetamid.

Tạp chất G: Acid 2-[4-[(2RS)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]phenyl]acetic.

Tạp chất H: 2-[4-[(2RS)-2-Hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]phenyl]acetonitril.

Tạp chất I: 2-[4-[(2RS)-3-(Ethylamino)-2-hydroxypropoxy]phenyl]acetamid.

Clorid

Không được quá 0,1 %.

Hòa tan 50 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 1 ml dung dịch acid nitric loãng (TT) và 15 ml nước. Dùng dung dịch thu được để thử (không thêm tiếp dung dịch acid nitric loãng) (Phụ lục 9.4.5).

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 80 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 (CD) tương đương với 26,63 mg $C_{14}H_{22}N_2O_3$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chẹn đối giao cảm beta.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm, dung dịch uống.

VIÊN NÉN ATENOLOL

Là viên nén, hay viên bao chứa atenolol.

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 atenolol, $C_{14}H_{22}N_2O_3$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng 230 nm đến 350 nm có các hấp thụ cực đại ở khoảng 276 nm và 283 nm.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, thời gian lưu của pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch (1) phải tương ứng với thời gian lưu của pic atenolol trong sắc ký đồ thu được của dung dịch (3).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh pH tới 3,0 với acid phosphoric (TT).

Pha động: Hòa tan 1,30 g natri octansulfonat (TT) trong hỗn hợp 700 ml dung dịch đệm phosphat và 300 ml methanol (TT).

Dung dịch (1): Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 50 mg atenolol, thêm 40 ml pha động, siêu âm 20 min, pha loãng thành 50,0 ml với pha động, lọc. Sử dụng dịch lọc.

Dung dịch (2): Pha loãng 1 ml dung dịch (1) thành 100 ml với pha động.

Dung dịch (3): Dung dịch atenolol chuẩn 0,1 % trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ từ ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch (2), điều chỉnh sao cho chiều cao của pic chính bằng 20 % thang đo.

Tiến hành sắc ký dung dịch (1) trong khoảng thời gian gấp ba lần thời gian lưu của pic chính.

Giới hạn:

Tổng diện tích của các pic phụ trong sắc ký đồ thu được của dung dịch (1) không được lớn hơn diện tích pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch (2) (1 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 9 ml acid hydrochloric (TT) pha loãng thành 1000 ml với nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan mẫu thử, lọc. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 10 μg atenolol/ml. Pha dung dịch atenolol chuẩn trong môi trường hòa tan để có nồng độ chính xác khoảng 10 μg/ml. Đo độ hấp thụ của các dung dịch ở bước sóng 224 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{14}H_{22}N_2O_3$ của dung dịch chuẩn, tính lượng atenolol, $C_{14}H_{22}N_2O_3$, đã hòa tan trong mỗi viên.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng atenolol, $C_{14}H_{22}N_2O_3$, so với hàm lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Cân 20 viên (đã loại bỏ lớp vỏ bao, nếu là viên bao), nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 35 mg atenolol vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml ethanol (TT), làm nóng hỗn dịch tới 60 °C và lắc trong 15 min, để nguội, thêm ethanol (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Lấy 5,0 ml dịch lọc, pha loãng thành 50,0 ml với ethanol (TT).

Pha dung dịch atenolol chuẩn trong ethanol (TT) có nồng độ chính xác khoảng 0,07 mg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng khoảng 276 nm trong cốc đo dày 1 cm, so với mẫu trắng là ethanol (TT).

Tính hàm lượng atenolol, $C_{14}H_{22}N_2O_3$, trong viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{14}H_{22}N_2O_3$ của dung dịch chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

25 mg; 50 mg; 100 mg.