

biotin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 % và hệ số đối xứng của pic biotin không lớn hơn 1,5.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng biotin, $C_{10}H_{16}N_2O_3S$, trong viên dựa vào diện tích pic biotin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{10}H_{16}N_2O_3S$ trong biotin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

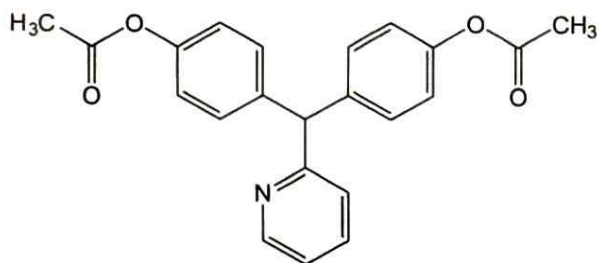
Loại thuốc

Vitamin.

Hàm lượng thường dùng

5 mg.

BISACODYL



$C_{22}H_{19}NO_4$

P.t.l: 361,4

Bisacodyl là 4,4'-(pyridin-2-ylmetylen)diphenyl diacetat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{22}H_{19}NO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, thực tế không tan trong nước, tan trong acetone, hơi tan trong ethanol 96 %, tan trong các acid vô cơ loãng.

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 bisacodyl chuẩn. Nếu phổ hấp thụ hồng ngoại của chế phẩm khác với phổ hấp thụ hồng ngoại của bisacodyl chuẩn thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và bisacodyl chuẩn trong *cloroform* (TT), bốc hơi tới gần rồi tiến hành ghi phổ của các cần thu được.
B. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm vào dung dịch kali hydroxyd 0,6 % trong methanol 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 kali hydroxyd 0,6 % trong methanol. Đo phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 350 nm, dung dịch có một cực đại hấp thụ ở bước sóng 248 nm và một vai ở

bước sóng 290 nm. Độ hấp thụ riêng tại cực đại hấp thụ từ 632 đến 672.

C. Điểm chảy: Từ 131 °C đến 135 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Butan-2-on - xylene (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong acetone (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg bisacodyl chuẩn trong acetone (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 10 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí hoặc nếu cần có thể sấy khô ở nhiệt độ từ 100 °C đến 105 °C. Phun hỗn hợp dung dịch iod 0,05 M - dung dịch acid sulfuric loãng (50 : 50) lên bản mỏng và quan sát. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí và kích thước giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 20 ml nước không có carbon dioxyl (TT) vào 1,0 g chế phẩm, lắc, đun sôi, để nguội và lọc. Thêm 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD) và 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT). Dung dịch có màu vàng. Lượng dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD) dùng để chuyển màu của dung dịch từ màu vàng sang màu đỏ không quá 0,4 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động: Acetonitril - Dung dịch đệm pH 5,0 (45 : 55).

Dung dịch đệm pH 5,0: Dung dịch amoni format 0,158 % (TT) được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng acid formic khan (TT).

Hỗn hợp dung môi: Acid acetic băng - acetonitril - nước (4 : 30 : 66).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm vào 25 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng hỗn hợp 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 2,0 mg bisacodyl chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B, C, D và E) vào 1,0 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 2,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg bisacodyl chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất F) vào 2,5 ml acetonitril (TT) và pha loãng thành 5,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của bisacodyl.

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

Thời gian lưu tương đối so với bisacodyl (thời gian lưu khoảng 13 min): Tạp chất A khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 0,45; tạp chất D khoảng 0,8; tạp chất E khoảng 0,9; tạp chất F khoảng 2,6.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất E so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất E và pic bisacodyl.

Giới hạn:

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 0,7.

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

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

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

Tạp chất F: Diện tích pic tạp chất F không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính 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 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 10 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

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 (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 4,4'-(Pyridin-2-ylmethyl)diphenol.

Tạp chất B: 2-[(RS)-(4-Hydroxyphenyl)(pyridin-2-yl)methyl]phenol.

Tạp chất C: 4-[(RS)-(4-Hydroxyphenyl)(pyridin-2-yl)methyl]phenyl acetat.

Tạp chất E: 2-[(RS)-[4-(Acetyloxy)phenyl](pyridin-2-yl)methyl]phenyl acetat.

Tạp chất D và F: Chưa biết cấu trúc.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 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 0,300 g chế phẩm trong 60 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CD). 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 36,14 mg $C_{22}H_{19}NO_4$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Nhuận tràng.

Chế phẩm

Viên nén bao tan trong ruột, thuốc đạn.

VIÊN NÉN BAO TAN TRONG RUỘT BISACODYL

Là viên nén bao tan trong ruột có chứa bisacodyl.

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 bisacodyl, $C_{22}H_{19}NO_4$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc kỹ một lượng bột viên chứa khoảng 50 mg bisacodyl với *cloroform* (TT), lọc, bay hơi dịch lọc tới khô. Hòa tan cẩn thận thu được trong 10 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5%* (TT) (dung dịch A). Lấy 2 ml dung dịch A, thêm 0,05 ml *dung dịch kali tetraiodomercurat* (TT), xuất hiện tủa trắng.

B. Thêm *acid sulfuric* (TT) vào 2 ml dung dịch A, xuất hiện màu tím đỏ.

C. Đun sôi 2 ml dung dịch A với một ít *acid nitric* (TT), xuất hiện màu vàng. Để nguội, thêm *dung dịch natri hydroxyd 5 M* (TT), màu trở thành nâu vàng.

D. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic bisacodyl trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Giai đoạn trong môi trường acid

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 2 h.

Cách tiến hành:

Xác định lượng bisacodyl hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng với pha động và điều kiện sắc ký như mục Định lượng.

Dung dịch thử: Sau 2 h, hút 10 ml dịch hòa tan, lọc.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác 25 mg bisacodyl chuẩn, hòa tan trong vừa đủ 100,0 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M* (TT).