

Các dung dịch đối chiếu: Lấy 4 bình định mức có dung tích 100 ml, mỗi bình có chứa 10,0 ml *acid hydrochloric* (TT) và 10 ml *dung dịch cesi clorid 2,534 %*, thêm lần lượt vào mỗi bình 5,0 ml, 10,0 ml, 15,0 ml và 20,0 ml *dung dịch nhôm mẫu 100 phần triệu Al* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Đo phổ hấp thụ ở bước sóng 309,3 nm, dùng đèn cathod rỗng nhôm làm nguồn bức xạ và ngọn lửa nitro oxyd - acetylen.

Calci

Không được quá 0,9 %.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Lấy 5,0 ml dung dịch S₂, thêm 10,0 ml *acid hydrochloric* (TT), 10 ml *dung dịch lanthan clorid* (TT), và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Các dung dịch đối chiếu: Lấy 4 bình định mức có dung tích 100 ml, mỗi bình có chứa 10,0 ml *acid hydrochloric* (TT) và 10 ml *dung dịch lanthan clorid* (TT), cho lần lượt vào mỗi bình 1,0 ml, 2,0 ml, 3,0 ml và 4,0 ml *dung dịch calci mẫu 100 phần triệu Ca* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Đo phổ hấp thụ ở bước sóng 422,7 nm, dùng đèn cathod rỗng calci làm nguồn bức xạ và ngọn lửa nitro oxyd - acetylen.

Sắt

Không được quá 0,25 %.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch S₁: Cân 10,0 g chế phẩm vào bình nón, vừa lắc vừa thêm từ từ 50 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,5 M* (TT). Lắp ống sinh hàn ngược và đun nóng trên cách thủy trong 30 min. Để nguội, chuyển hỗn hợp thu được sang cốc có mỏ và để lắng các chất không hòa tan. Lọc lớp dịch phía trên qua một giấy lọc có tốc độ lọc trung bình vào một bình định mức dung tích 100 ml, giữ lại trong cốc các chất không tan nhiều nhất có thể. Rửa cặn còn lại và cốc 3 lần, mỗi lần với 10 ml nước nóng. Rửa giấy lọc bằng 15 ml nước nóng, để nguội dịch lọc và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Lấy 2,5 ml dung dịch S₁, thêm 50,0 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,5 M* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Các dung dịch đối chiếu: Lấy 4 bình định mức có dung tích 100 ml, mỗi bình có chứa 50,0 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,5 M*, cho lần lượt vào mỗi bình 2,0 ml, 2,5 ml, 3,0 ml và 4,0 ml *dung dịch sắt mẫu 250 phần triệu Fe* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Đo phổ hấp thụ ở bước sóng 248,3 nm, dùng đèn cathod rỗng sắt làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen. Dùng đèn deuterium để hiệu chỉnh.

Chì

Không được quá 10 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch S₁.

Các dung dịch đối chiếu: Lấy 4 bình định mức có dung tích 100 ml, mỗi bình có chứa 50,0 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,5 M* (TT), cho lần lượt vào mỗi bình 5,0 ml, 7,5 ml, 10,0 ml và 12,5 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb* (TT₁) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Đo phổ hấp thụ ở bước sóng 217,0 nm, dùng đèn cathod rỗng chì làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Magnesi

17,0 % đến 19,5 %.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Pha loãng 0,5 ml dung dịch S₂ thành 100,0 ml bằng nước. Lấy 4,0 ml dung dịch thu được, thêm 10,0 ml *acid hydrochloric* (TT) và 10 ml *dung dịch lanthan clorid* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Các dung dịch đối chiếu: Lấy 4 bình định mức 100 ml, mỗi bình có chứa 10,0 ml *acid hydrochloric* (TT) và 10 ml *dung dịch lanthan clorid* (TT), thêm lần lượt vào mỗi bình 2,5 ml, 3,0 ml, 4,0 ml và 5,0 ml *dung dịch magnesi mẫu 10 phần triệu Mg* (TT₁) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

Đo phổ hấp thụ ở bước sóng 285,2 nm, dùng đèn cathod rỗng magnesi làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Mất khối lượng do nung

Không được quá 7,0 %.

(1,00 g, 1050 °C đến 1100 °C đến khối lượng không đổi).

Giới hạn nhiễm vi sinh vật

Nếu chế phẩm dùng tại chỗ, tổng số vi sinh vật hiếu khí (Phụ lục 13.6) không được quá 10² CFU/g chế phẩm.

Nếu chế phẩm dùng đường uống, tổng số vi sinh vật hiếu khí (Phụ lục 13.6) không được quá 10³ CFU/g chế phẩm và tổng số nấm không được quá 10² CFU/g chế phẩm.

Nhãn

Nhãn ghi rõ dùng đường uống hay dùng tại chỗ.

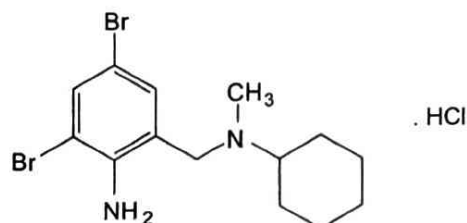
Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Tá dược.

BROMHEXIN HYDROCLORID



C₁₄H₂₁Br₂ClN₂

P.t.l: 412,6

Bromhexin hydroclorid là 2,4-dibromo-6-[[cyclohexyl(methyl)amino]methyl]anilin hydroclorid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc gần như trắng. Rất khó tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 % và methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C.

A. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phô hấp thụ hồng ngoại của bromhexin hydroclorid chuẩn. Nếu phô đo được ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn trong *methanol* (TT) bốc hơi tới gần, rồi tiến hành ghi lại phô của căn mới.

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac - 2-propanol - acetone (1 : 29 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg bromhexin hydroclorid chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử có vị trí, kích thước tương tự vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 1 ml *methanol* (TT) và thêm 1 ml nước. Dung dịch thu được cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,6 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu V₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - dung dịch đệm (40 : 60).

Dung dịch đệm: Hòa tan 1,26 g amoni format (TT) trong 950 ml nước dùng cho sắc ký và điều chỉnh đến pH 4,4 bằng acid formic khan (TT), thêm nước dùng cho sắc ký vừa đủ 1000,0 ml.

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - nước dùng cho sắc ký (50 : 50).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 50 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg bromhexin hydroclorid chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất C và D) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) 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 (3): Hòa tan 50,0 mg bromhexin hydroclorid chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm $\times$ 2,1 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped solid core octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (2,6 μ m).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 248 nm.

Tốc độ dòng: 0,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 3,0 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của bromhexin.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo bromhexin 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 C và D.

Thời gian lưu tương đối so với bromhexin (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất C khoảng 0,2; tạp chất D khoảng 0,3.

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 C và tạp chất D ít nhất là 2,0.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của bromhexin trong dung dịch đối chiếu (2). Nhân diện tích pic của tạp chất C với hệ số hiệu chỉnh là 1,6,

Giới hạn:

Tạp chất C: Không được quá 0,15 %.

Các tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 0,2 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng bằng hoặc dưới 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: (2-amino-3,5-dibromophenyl)methanol.

Tạp chất B: 2-amino-3,5-dibromobenzaldehyd.

Tạp chất C: 2-[[cyclohexyl(methyl)amino]methyl]anilin.

Tạp chất D: 4-bromo-2-[[cyclohexyl(methyl)amino]methyl]anilin.

Tạp chất E: (3RS)-6,8-dibromo-3-cyclohexyl-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-3-ium.

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

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (3).

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của $C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$ trong bromhexin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Long đờm.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN BROMHEXIN HYDROCLORID

Là viên nén chứa bromhexin hydroclorid.

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 bromhexin hydroclorid, $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Độ đồng đều hàm lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm có các hấp thụ cực đại ở khoảng 249 nm và 310 nm.

B. Thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử trong phần Định lượng phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký: Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg bromhexin hydroclorid vào bình định mức 20 ml, thêm 15 ml *methanol* (TT), lắc siêu âm để hòa tan bromhexin hydroclorid. Pha loãng bằng *methanol* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hút chính xác 1,0 ml dung dịch thử vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *methanol* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy của máy sao cho chiều cao của pic chính tương ứng với 20 % của thang đo.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử trong khoảng thời gian gấp ba lần thời gian lưu của pic bromhexin hydroclorid. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Nghiền 1 viên trong cối với *ethanol* 96 % (TT), dùng cùng dung môi chuyển vào bình định mức 50 ml, làm ấm trên cách thủy 15 min, thỉnh thoảng lắc, để nguội, pha loãng với *ethanol* 96 % (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu, pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml với *ethanol* 96 % (TT). Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 249 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *ethanol* 96 % (TT).

Tính hàm lượng bromhexin hydroclorid, $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$, trong viên theo A (1 %, 1 cm), lấy 270 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 249 nm.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký: Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng với thể tích tiêm là 50 μ l.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 16 mg bromhexin hydroclorid chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 4 ml *ethanol* (TT), lắc để hòa tan, pha loãng với nước vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng dung dịch với nước để thu được dung dịch có nồng độ tương đương nồng độ của dung dịch thử.

Tính lượng bromhexin hydroclorid, $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$ của bromhexin hydroclorid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng bromhexin hydroclorid, $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 1,0 g kali dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,5 M (TT), pha loãng với nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động: Dung dịch đệm phosphat - acetonitril (20 : 80). Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.