

BUPIVACAIN HYDROCLORID

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 12,5 mg bromhexin hydroclorid vào bình định mức 25 ml, thêm 20 ml *methanol* (TT), lắc siêu âm để bromhexin hydroclorid hòa tan hết. Pha loãng bằng *methanol* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng bromhexin hydroclorid chuẩn trong *methanol* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ bromhexin hydroclorid khoảng 0,5 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic bromhexin hydroclorid và pic tạp liền kề (nếu có) không nhỏ hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic bromhexin hydroclorid giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng bromhexin hydroclorid, $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$ của bromhexin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

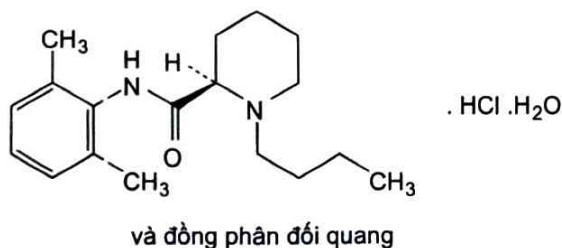
Loại thuốc

Long đờm, tiêu chất nhầy.

Hàm lượng thường dùng

8 mg.

BUPIVACAIN HYDROCLORID



$C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$

P.t.l: 342,9

Bupivacain hydroclorid là (2*RS*)-1-butyl-*N*-(2,6-dimethylphenyl)piperidin-2-carboxamid hydroclorid monohydrat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, hoặc tinh thể không màu. Tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D, E.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của bupivacain hydroclorid chuẩn.

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Amoniac - methanol* (0,1 : 100).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg bupivacain hydroclorid chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 10 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí, sau đó phun lên bản mỏng *thuốc thử kali iodobismuthat loãng* (TT). Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *nước*, thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT) và chiết 2 lần, mỗi lần với 15 ml *1,1-dimethylethyl methyl ether* (TT). Để tách lớp, gạn lấy lớp trên và gộp các lớp trên lại, làm khan bằng *natri sulfat khan* (TT), lọc. Bốc hơi dịch lọc đến cạn, kết tinh lại cần thu được bằng *ethanol* 90 % (TT) và sấy khô dưới áp suất giảm. Tinh thể thu được nóng chảy ở 105 °C đến 108 °C (Phụ lục 6.7).

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

E. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử Góc quay cực.

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 màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,01 N (CĐ) vào 10 ml dung dịch S, dung dịch thu được có pH không nhỏ hơn 4,7. Thêm tiếp 0,4 ml *dung dịch acid hydrocloric* 0,01 N (CĐ), dung dịch thu được có pH không lớn hơn 4,7.

Góc quay cực

Từ -0,10° đến + 0,10° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Hòa tan 25 mg *methyl behenat* (TT) trong *methylen clorid* (TT) và pha loãng thành 500 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 2,5 ml nước, thêm 2,5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT) và chiết 2 lần, mỗi lần với 5 ml dung dịch chuẩn nội. Lọc lớp dưới.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg chế phẩm, 10 mg tạp chất B chuẩn và 10 mg tạp chất E chuẩn trong 2,5 ml nước. Thêm 2,5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT) và chiết 2 lần, mỗi lần với 5 ml dung dịch chuẩn nội. Lọc lớp dưới và pha loãng thành 20 ml bằng dung dịch chuẩn nội.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với dung dịch chuẩn nội.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml với dung dịch chuẩn nội.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml với dung dịch chuẩn nội.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy (30 m × 0,32 mm) được phủ pha tinh *poly(dimethyl)(diphenyl)siloxan* (lớp phim dày 0,25 μm).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí* (TT), lưu lượng dòng 2,5 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 12.

Detector ion hoá ngọn lửa.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
	0	180
Cột	0 - 10	180 → 230
	10 - 15	230
Buồng tiêm		250
Detector		250

Thể tích tiêm: 1 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch chuẩn nội và các dung dịch đối chiếu.

Sử dụng sắc ký đồ sắc ký dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic tạp chất B và E.

Thời gian lưu tương đối so với bupivacain (thời gian lưu khoảng 10 min): Tạp chất B khoảng 0,7; tạp chất E khoảng 1,1; chất chuẩn nội khoảng 1,4.

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

Giới hạn:

Tạp chất B: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3), tính tỷ số (R_1) giữa diện tích của pic chính với diện tích pic của chất chuẩn nội. Trên sắc ký đồ thu được

của dung dịch thử, tính tỷ số giữa diện tích của pic tương ứng với tạp chất B với diện tích pic của chất chuẩn nội: Tỷ số này không được lớn hơn R_1 (0,5 %).

Các tạp chất khác: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4), tính tỷ số (R_2) giữa diện tích của pic chính với diện tích pic của chất chuẩn nội. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, tính tỷ số giữa diện tích của bất kỳ pic phụ nào ngoài pic chính, pic tương ứng với tạp chất B và pic tương ứng với chất chuẩn nội, với diện tích pic của chất chuẩn nội: Tỷ số này không được lớn hơn R_2 (0,10 %).

Tổng tất cả các tạp chất: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2), tính tỷ số (R_3) giữa diện tích của pic chính với diện tích pic của chất chuẩn nội. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, tính tỷ số giữa tổng diện tích của tất cả các pic phụ ngoài pic chính và pic tương ứng với chất chuẩn nội, với diện tích pic của chất chuẩn nội: Tỷ số này không được lớn hơn R_3 (1,0 %).

Bỏ qua tất cả các tỷ số có giá trị nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần R_3 (0,05 %)

Ghi chú:

Tạp chất A: *N*-(2,6-dimethylphenyl)pyridin-2-carboxamid.

Tạp chất B: (2*RS*)-*N*-(2,6-dimethylphenyl)piperidin-2-carboxamid.

Tạp chất C: 1-(2,6-dimethylphenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-2*H*-azepin-2-on.

Tạp chất D: (2*RS*)-2,6-dicloro-*N*-(2,6-dimethylphenyl)hexanamid.

Tạp chất E: 6-(butylamino)-*N*-(2,6-dimethylphenyl)hexanamid.

2,6-dimethylanilin (Tạp chất F)

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

Pha động A: Hòa tan 0,23 g *natri dihydrophosphat monohydrat* (TT) và 3,626 g *dinatri hydrophosphat dihydrat* (TT) trong nước và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi. Trộn đồng thể tích dung dịch thu được (pH 8,0) với *acetonitril* (TT).

Pha động B: *Acetonitril* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg 2,6-dimethylanilin chuẩn trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với pha động A. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg *methyl benzoat* (TT) và 25 mg 2,6-dimethylanilin (TT) trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 3,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động A. Tiếp tục pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với pha động A.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

CAFEIN

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	100	0
10 - 15	100 → 80	0 → 20
15 - 25	80	20

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

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của 2,6-dimethylanilin.

Thời gian lưu tương đối so với bupivacain (thời gian lưu khoảng 20 min) của 2,6-dimethylanilin khoảng 0,3; methyl benzoat khoảng 0,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic 2,6-dimethylanilin và pic methyl benzoat ít nhất là 4,0; trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số tín hiệu trên nhiễu tối thiểu là 40 đối với pic chính.

Giới hạn:

Diện tích pic của 2,6-dimethylanilin không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (10 phần triệu).

Mất khối lượng do làm khô

Từ 4,5 % đến 6,0 % (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

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 20 ml nước và 25 ml ethanol 96 % (TT). Thêm 5,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N trong ethanol (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích dung dịch chuẩn độ thêm vào giữa hai điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N trong ethanol (CD) tương đương với 32,49 mg C₈H₁₀N₄O₂.HCl.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

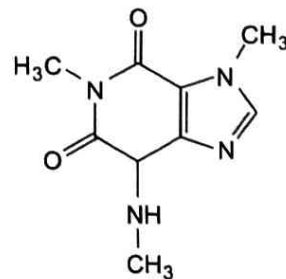
Loại thuốc

Thuốc gây tê tại chỗ.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

CAFEIN



C₈H₁₀N₄O₂

P.t.l: 194,2

Cafein là 1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % C₈H₁₀N₄O₂, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, mịn, hoặc tinh thể trắng hoặc gần như trắng. Dễ thăng hoa. Hơi tan trong nước, dễ tan trong nước sôi. Khó tan trong ethanol 96 %, tan trong các dung dịch đậm đặc của benzoat hay salicylat kiềm.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, F.

Nhóm II: B, C, D, E, F.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cafein chuẩn.

B. Điểm chảy: Từ 234 °C đến 239 °C (Phụ lục 6.7).

C. Cho 0,05 ml dung dịch iod - iodid (TT) vào 2 ml dung dịch bão hòa chế phẩm. Dung dịch vẫn trong. Thêm 0,1 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT). Có tủa nâu xuất hiện, tủa này tan khi trung hòa bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (TT).

D. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm bằng 0,25 ml hỗn hợp của 0,5 ml acetylaceton (TT) và 5 ml dung dịch natri hydroxyl loãng (TT) trong một ống thủy tinh có nút mài. Đun nóng trong cách thủy ở 80 °C trong 7 min. Để nguội và thêm 0,5 ml dung dịch dimethylaminobenzaldehyd (TT₂). Tiếp tục đun nóng trong cách thủy ở 80 °C trong 7 min. Để nguội và thêm 10 ml nước, màu xanh lam đậm xuất hiện.

E. Chế phẩm phải cho phản ứng của nhóm xanthin (Phụ lục 8.1).

F. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Mất khối lượng do làm khô.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan bằng cách đun nóng 0,5 g chế phẩm trong 50 ml nước không có carbon dioxyd (TT) được chuẩn bị từ nước cất, để nguội và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Thêm 0,05 ml dung dịch xanh bromothymol (TT₁) vào