

96 % - nước (4 : 6). Nhiệt độ nóng chảy của tinh thể thu được, sau khi đã được sấy khô trong chân không, phải từ 118 °C đến 121 °C.

D. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong 10 ml *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 25,0 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 0,1 ml *dung dịch phenolphthalein* (TT) vào 10 ml dung dịch S, dung dịch phải không màu. Màu phải chuyển sang hồng, khi thêm không quá 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ).

Góc quay cực

Từ -0,15° đến +0,15° (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *hexan* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50 mg chế phẩm và 50 mg *bornyl acetat* (TT) trong *hexan* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng *hexan* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột (2 m × 2 mm) được nhồi *diatomit dùng cho sắc ký khí* đã được tẩm 10 % (kl/kl) *macrogol* 20.000.

Khí mang: *Nitrogen* dùng cho sắc ký.

Tốc độ dòng: 30 ml/min.

Nhiệt độ cột là 130 °C. Nhiệt độ buồng tiêm và detector là 200 °C.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của camphor.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của camphor và pic của *bornyl acetat* ít nhất là 1,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 5 đối với pic chính.

Giới hạn:

Tạp đơn bất kỳ: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 % diện tích pic chính.

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 % diện tích pic chính.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Halogen

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *2-propanol* (TT) trong bình chung cất. Thêm 1,5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT), 50 mg *hợp kim nhôm - nickel* (TT). Đun trên cách thủy đến khi *2-propanol* bay hơi hoàn toàn. Để nguội và thêm 5 ml *nước*. Khuấy đều và lọc qua giấy lọc ướt đã được rửa bằng *nước* đến khi hết clorid. Pha loãng dịch lọc thành 10,0 ml bằng *nước*. Thêm từng giọt *acid nitric* (TT) vào 5,0 ml dung dịch thu được đến khi tạo thành tan trở lại và pha loãng thành 15 ml bằng *nước*. Dung dịch thu được phải đáp ứng phép thử giới hạn clorid.

Nước

Hòa tan 1 g chế phẩm trong 10 ml *ether dầu hòa* (50 °C đến 70 °C) (TT). Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2).

Cẩn sau khi bay hơi

Không được quá 0,05 %.

Để bay hơi 2,0 g chế phẩm trên cách thủy và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Khối lượng còn lại không được quá 1 mg.

Bảo quản

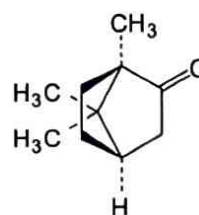
Trong bao bì kín, để nơi khô mát.

Loại thuốc

Chống kích ứng, giảm đau, chống ngứa.

CAMPHOR THIÊN NHIÊN

Long não thiên nhiên



C₁₀H₁₆O

P.t.l: 152,2

Camphor là (1*R*,4*R*)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-on.

Tính chất

Bột kết tinh hoặc片片 màu trắng hoặc gần như trắng, khối kết tinh không màu. Thăng hoa ngay ở nhiệt độ thường. Khó tan trong nước, rất tan trong *ethanol* 96 % và *ether dầu hòa* (khoảng sôi từ 50 °C đến 70 °C). Dễ tan trong dầu béo, rất khó tan trong *glycerol*.

Khi tiến hành các phép thử sau phải cân chế phẩm nhanh.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

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

B. Điểm chảy từ 175 °C đến 179 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 30 ml *methanol* (TT). Thêm 1,0 g *hydroxylamin hydroclorid* (TT) và 1,0 g *natri acetat khan* (TT). Đun sôi hồi lưu trong 2 h. Để nguội và thêm 100 ml *nước*. Tủa tạo thành, lọc và rửa tủa với 10 ml *nước* và kết tinh lại bằng 10 ml hỗn hợp *ethanol* 96 % - *nước* (4 : 6). Sấy khô tinh thể trong chân không. Nhiệt độ nóng chảy của tinh thể thu được phải từ 118 °C đến 121 °C.

D. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong 10 ml *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 25,0 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 0,1 ml *dung dịch phenolphthalein* (TT₁) vào 10 ml *dung dịch S*, *dung dịch* phải không màu. Màu phải chuyển sang hồng, khi thêm không quá 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ).

Góc quay cực riêng

Từ +41,0° đến +44,0° (Phụ lục 6.4).

Dùng *dung dịch S* để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong *heptan* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml *dung dịch thử* thành 100,0 ml bằng *heptan* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 10,0 ml *dung dịch đối chiếu (1)* thành 20,0 ml bằng *heptan* (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 0,50 g *borneol* (TT) trong *heptan* (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml *dung dịch* thu được thành 50,0 ml với *heptan* (TT).

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 50 mg *linalol* (TT) và 50 mg *bornyl acetat* (TT) trong *heptan* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột (30 m × 0,25 mm) được phủ pha tĩnh *macrogol* 20.000 (0,25 μm).

Khí mang: *Heli* dùng cho sắc ký.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 70.

Tốc độ dòng: 45 cm/s.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 10	50
	10 - 35	50 → 100
	35 - 45	100 → 200
	45 - 55	200
Buồng tiêm		220
Detector		250

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của *bornyl acetat* với pic của *linalol* ít nhất là 3,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và các dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

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

Borneol: Diện tích pic *borneol* không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (2,0 %).

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp đơn khác không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (4,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 2,6,6-Trimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en (β-pinen).

Tạp chất B: 2,2-Dimethyl-3-methylenbicyclo[2.2.1]heptan (camphen).

Tạp chất C: 6,6-Dimethyl-2-methylenbicyclo[3.1.1]heptan (β-pinen).

Tạp chất D: 1,3,3-Trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octan (cineol).

Tạp chất E: 1,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-on (fenchon).

Tạp chất F: *exo*-1,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (fenchol).

Tạp chất G: *exo*-2,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (camphen hydrat).

Tạp chất H: *endo*-2,3,3-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (methylcamphenilol).

Tạp chất I: *exo*-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (*exo*-borneol).

Tạp chất J: *endo*-1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (*endo*-borneol).

Halogen

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *2-propanol* (TT) trong bình chung cất. Thêm 1,5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT), 50 mg *hợp kim nhôm - nickel* (TT). Đun trên cách thủy đến khi *2-propanol* bay hơi hoàn toàn. Để nguội

và thêm 5 ml nước. Khuấy đều và lọc qua giấy lọc ướt đã được rửa bằng nước đến khi hết clorid. Pha loãng dịch lọc thành 10,0 ml bằng nước. Thêm từng giọt acid nitric (TT) vào 5,0 ml dung dịch thu được đến khi tạo thành tan trở lại và pha loãng thành 15 ml bằng nước. Dung dịch thu được phải đáp ứng phép thử giới hạn clorid.

Nước

Hòa tan 1 g chế phẩm trong 10 ml ether dầu hòa (50 °C đến 70 °C) (TT). Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2).

Cẩn sau khi bay hơi

Không được quá 0,05 %.

Đề bay hơi 2,0 g chế phẩm trên cách thủy và sấy khô ở nhiệt độ từ 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Cẩn còn lại không được quá 1 mg.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô mát.

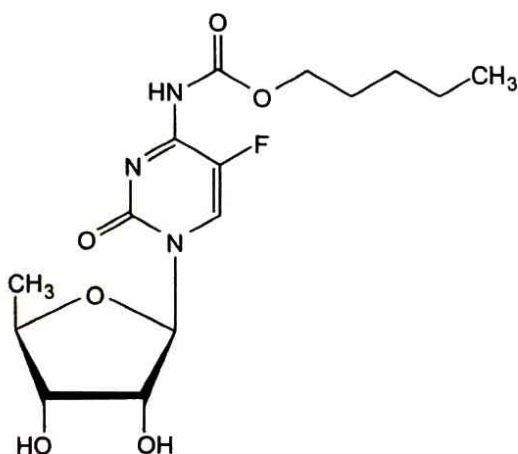
Ghi chú

Tương kỵ: Tạo hỗn hợp chảy lỏng (hỗn hợp lỏng, đặc sệt, trong suốt) với phenol, menthol, thymol, salol, naphthol, resorcin, pyrocatechol, pyrogallol, acid salicylic, phenylsalicylat, cloral hydrat, antipirin...

Loại thuốc

Thuốc kích thích da, giảm đau, chống ngứa.

CAPECITABIN



$C_{15}H_{22}FN_3O_6$

P.t.l: 359,4

Capecitabin là pentyl 1-(5-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidin caramat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{15}H_{22}FN_3O_6$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc trắng ngà. Hơi tan trong nước, tan trong acetonitril và ethanol 96 %, dễ tan trong methanol.

Định tính

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

B. 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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Góc quay cực riêng

Từ +96° đến +100°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chế phẩm 1,0 % trong methanol (TT), đo ở 20 °C.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động A, pha động B, dung môi pha mẫu, dung dịch thử, dung dịch chuẩn, dung dịch phù hợp hệ thống và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Bảng 1 đưa ra các thông số thời gian lưu tương đối (giá trị gần đúng giúp xác định vị trí các tạp chất), hệ số đáp ứng tương đối và giới hạn của các tạp chất.

Tính hàm lượng phần trăm mỗi tạp chất trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic capecitabin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, nồng độ capecitabin chuẩn trong dung dịch chuẩn và nồng độ lý thuyết của capecitabin trong dung dịch thử. Chia diện tích pic tạp chất cho hệ số đáp ứng tương đối.

Giới hạn:

Từng tạp chất: Không được quá giới hạn ghi trong Bảng 1.

Tổng các tạp chất: Không được quá 1,5 %.

Bảng 1

Tên chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối	Giới hạn tạp chất (%)
Tạp chất A	0,18	1,05	0,3
Tạp chất B	0,19	0,81	0,3
2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxy-5-fluorocytidin	0,36	0,89	0,1
5'-deoxy-5-fluoro-N4-(2-methyl-1-butyloxycarbonyl)cytidin + 5'-deoxy-5-fluoro-N4-(3-methyl-1-butyloxycarbonyl)cytidin	0,95	1,01	0,5
Capecitabin	1,00	1,00	—
1-[5-Deoxy-3-O-(5-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-β-D-ribofuranosyl]-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin-4-yl]-carbamic acid pentyl ester	1,06	1,00	0,3