

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 12 ml dung dịch S thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,000 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Thêm 50,0 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) vào 0,400 g chế phẩm. Đun sôi dưới ống sinh hàn ngược trong 5 h (tránh ẩm). Để nguội, dùng 50 ml dioxan (TT) để rửa ống sinh hàn (tránh ẩm). Thêm 0,2 ml dung dịch naphtholbenzein (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch kali hydrophthalat 0,1 M (CĐ) cho đến khi màu chuyển từ xanh sang vàng. Song song làm mẫu trắng.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 20,53 mg $C_9H_{19}NO_4$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Thuốc tương tự vitamin B₅.

VIÊN NÉN DEXPANTHENOL

Là viên nén chứa dexpanthenol.

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 dexpanthenol, $C_9H_{19}NO_4$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 5 mg dexpanthenol, thêm 1 ml ethanol (TT). Lọc và nhỏ từng giọt khoảng 0,5 ml dịch lọc vừa nhỏ vừa thổi một luồng khí nóng để bốc hơi ethanol tạo một màng mỏng trên đĩa kali bromid tinh khiết IR (TT). Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của màng mỏng thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của dexpanthenol.

B. Hòa tan một lượng bột viên tương ứng với khoảng 2,5 g dexpanthenol trong 50 ml nước không có carbon dioxyl (TT). Lọc, thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và 0,1 ml dung dịch đồng sulfat 12,5 % vào 1 ml dịch lọc, xuất hiện màu xanh da trời.

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch A - methanol (60 : 40).

Dung dịch A: Thêm 1 ml acid phosphoric (TT) vào 1000 ml nước, trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch dexpanthenol chuẩn có nồng độ 0,2 mg/ml trong pha động.

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 0,1 g dexpanthenol chuyển vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm khoảng 60 ml pha động, lắc kỹ cho tan, thêm pha động vừa đủ đến vạch, trộn đều. Lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 10,0 ml dịch lọc pha loãng với pha động thành 50,0 ml.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm hoặc 10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2 %.

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

Tính hàm lượng của dexpanthenol, $C_9H_{19}NO_4$, trong viên dựa vào các diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử, và hàm lượng $C_9H_{19}NO_4$ trong dexpanthenol chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

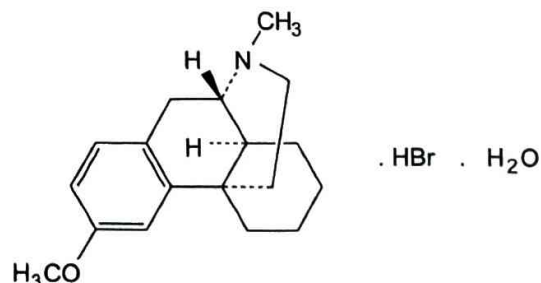
Loại thuốc

Thuốc tương tự vitamin B₅.

Hàm lượng thường dùng

100 mg.

DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMID



$C_{18}H_{25}NO \cdot HBr \cdot H_2O$

P.t.l: 370,3

Dextromethorphan hydrobromid là *ent*-3-methoxy-17-methylmorphinan hydrobromid monohydrat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{18}H_{25}NO \cdot HBr$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh gần như trắng. Dễ tan trong ethanol 96 %, hơi tan trong nước.

Chảy ở khoảng 125 °C kèm theo phân hủy.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C, D.

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 dextromethorphan hydrobromid chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Amoniac - methylen clorid - methanol - ethyl acetat - toluen (2 : 10 : 13 : 20 : 55).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg dextromethorphan hydrobromid chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và phun *dung dịch kali iodobismuthat* (TT). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí và kích thước.

C. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Góc quay cực riêng.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 20 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

Hòa tan 0,4 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) bằng cách đun nóng nhẹ, để nguội và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl* (TT) và 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,01 N (CĐ). Dung dịch có màu vàng. Không quá 0,4 ml *dung dịch acid hydrocloric* 0,01 N (CĐ) được dùng để chuyển màu của chỉ thị sang màu đỏ.

Góc quay cực riêng

Từ +28° đến +30°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric* 0,1 M (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 3,11 g *natri docusat* (TT) vào hỗn hợp gồm 400 ml nước và 600 ml *acetonitril* (TT), thêm

0,56 g *amoni nitrat* (TT) và điều chỉnh đến pH 2,0 bằng *acid acetic băng* (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg tạp chất A chuẩn của dextromethorphan trong 2 ml dung dịch thử và pha loãng thành 25,0 ml bằng pha động.

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

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

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

Thời gian lưu tương đối so với dextromethorphan (thời gian lưu khoảng 22 min): Tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 0,8; tạp chất D khoảng 0,9; tạp chất A khoảng 1,1. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của dextromethorphan và pic của tạp chất A ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất C với hệ số hiệu chỉnh là 0,2.

Tạp chất A, B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %) và không được có quá 1 pic có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %).

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

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: *ent*-3-methoxymorphinan.

Tạp chất B: *ent*-17-methylmorphinan-3-ol.

Tạp chất C: *ent*-3-methoxy-17-methylmorphinan-10-on.

Tạp chất D: *ent*-(14*S*)-3-methoxy-17-methylmorphinan.

N,N-Dimethylanilin

Không được quá 10 phần triệu.

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong 20 ml nước bằng cách đun nóng. Để nguội, thêm 2 ml *dung dịch acid acetic loãng* (TT), 1 ml *dung dịch natri nitrit* 1 % (TT) và nước vừa đủ 25 ml, dung dịch này không được có màu đậm hơn màu

VIÊN NÉN DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMID

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị trong cùng thời gian, trong cùng điều kiện nhưng dùng 20 ml dung dịch *dimethylanilin* (TT) 0,25 mg/l thay cho 20 ml dung dịch chế phẩm.

Nước

Từ 4,0 % đến 5,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

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 một hỗn hợp gồm 5,0 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CĐ) và 20 ml ethanol 96 % (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) được thêm vào giữa 2 điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 35,23 mg $C_{18}H_{25}NO.HBr$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giảm ho.

Chế phẩm

Viên nén, sirô, dung dịch thuốc dạng phối hợp.

VIÊN NÉN DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMID

Là viên nén chứa dextromethorphan hydrobromid.

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 dextromethorphan hydrobromid,

$C_{18}H_{25}NO.HBr$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Amoniac - methylen clorid - methanol - ethyl acetat - toluen (2 : 10 : 13 : 20 : 55).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương đương khoảng 15 mg dextromethorphan hydrobromid với 5 ml methanol (TT), ly tâm lấy dịch trong.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch dextromethorphan hydrobromid chuẩn 0,3 % trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, sau đó phun dung dịch kali iodobismuthat

(TT) lên bản sắc ký và quan sát dưới ánh sáng thường. Vết chính thu được 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.

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 dextromethorphan hydrobromid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

C. Lấy một lượng bột viên tương đương với 20 mg dextromethorphan hydrobromid, thêm 5 ml nước, lắc kỹ, ly tâm lấy dung dịch trong, thêm 5 giọt dung dịch acid nitric 10 % (TT) và 1 ml dung dịch bạc nitrat 2 % (TT) sẽ xuất hiện tủa vàng. Lọc lấy tủa, rửa tủa 3 lần, mỗi lần với 1 ml nước. Phân tán tủa trong 2 ml nước, thêm 1,5 ml dung dịch amoniac 10 M (TT), tủa khó tan.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch chứa natri docusat 0,007 M và amoni nitrat 0,007 M trong hỗn hợp acetonitril - nước (70 : 30). Điều chỉnh đến pH 3,4 bằng acid acetic băng (TT).

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương đương với khoảng 10 mg dextromethorphan hydrobromid vào bình định mức dung tích 100 ml, hòa tan và pha loãng với pha động vừa đủ đến vạch. Lắc đều, lọc. Dung dịch chuẩn: Dung dịch dextromethorphan hydrobromid chuẩn 0,01 % trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic dextromethorphan trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 % và hệ số đối xứng của pic dextromethorphan không được lớn hơn 2,5.

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

Tính hàm lượng dextromethorphan hydrobromid, $C_{18}H_{25}NO.HBr$, dựa vào các diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{25}NO.HBr$ trong dextromethorphan hydrobromid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giảm ho.

Hàm lượng thường dùng

5 mg, 10 mg, 15 mg.