

Khoảng chừng cất

Không thực hiện nếu chế phẩm không đáp ứng phép thử peroxyd. Chế phẩm phải được cất hoàn toàn trong khoảng 34 °C đến 35 °C (Phụ lục 6.8). Sử dụng thiết bị làm nóng thích hợp, tránh làm nóng trực tiếp phần bình cất phía trên mực chất lỏng.

Ether mê phải tuân theo các yêu cầu và phương pháp thử tinh khiết như "Ether thường", ngoài ra còn phải đáp ứng các yêu cầu sau:

Peroxyd

Cho 8,0 ml dung dịch kali iodid - hồ tinh bột (TT) vào ống nghiệm có nút mài có dung tích khoảng 12 ml, đường kính 1,5 cm. Làm đầy bằng chế phẩm và lắc mạnh, để yên ở chỗ tối 30 min, không được xuất hiện màu.

Aceton và aldehyd

Lắc 10,0 ml chế phẩm với 1 ml dung dịch kali tetraiodomercurat kiềm (TT) trong ống nghiệm có nút mài trong 10 s và để yên 5 min trong bóng tối. Chỉ được xuất hiện đục nhẹ ở lớp chất lỏng phía dưới.

Nếu không đạt được yêu cầu trên, lấy 40,0 ml chế phẩm đem cất đến còn lại khoảng 5 ml, dịch cất được hứng vào bình làm lạnh trong nước đá. Thử lại với 10,0 ml dịch cất (quá trình cất lại chỉ áp dụng khi chế phẩm đạt yêu cầu về peroxyd).

Bảo quản

Trong lọ kín, tránh ánh sáng và để ở chỗ mát (nhiệt độ từ 8 °C đến 15 °C).

Ghi chú: Không được dùng gây mê nếu lọ đã mở quá 24 h. Sau thời hạn 6 tháng bảo quản phải kiểm tra chất lượng của chế phẩm.

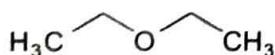
Nhãn

Cần phải ghi loại, nồng độ bất kỳ chất chống oxy hóa không bay hơi được thêm vào; đường dùng thích hợp cho việc sử dụng để gây mê.

Loại thuốc

Gây mê.

ETHER THƯỜNG



C₄H₁₀O

P.t.l: 74,1

Ether thường là diethyl ether chứa từ 96,0 % đến 98,0 % C₄H₁₀O, có chứa một ít ethanol và nước.

Tính chất

Chất lỏng trong suốt, không màu, rất linh động, có mùi đặc biệt. Dễ cháy, dễ bay hơi. Hơi ether hòa lẫn ở một tỷ lệ nhất định với không khí, oxy hoặc nitrogen oxyd cho hỗn

hợp nổ. Tan trong 15 phần nước, tan theo bất kỳ tỷ lệ nào trong ethanol, benzen, cloroform, ether dầu hỏa, các dầu béo và các tinh dầu.

Định tính

A. Chế phẩm phải đạt yêu cầu phép thử Tỷ trọng.

B. Chế phẩm phải đạt yêu cầu phép thử Khoảng chừng cất.

Tỷ trọng

0,714 đến 0,718 (Phụ lục 6.5).

Khoảng chừng cất

Không thực hiện nếu chế phẩm không đáp ứng phép thử peroxyd. Chế phẩm phải được cất hoàn toàn trong khoảng 34 °C đến 36 °C (Phụ lục 6.8). Sử dụng thiết bị làm nóng thích hợp, tránh làm nóng trực tiếp phần bình cất phía trên mực chất lỏng.

Giới hạn acid

Lấy 20,0 ml ethanol 96 % (TT), thêm 0,25 ml dung dịch xanh bromothymol (TT) và nhỏ dung dịch natri hydroxyd 0,02 M (CĐ) cho tới khi xuất hiện màu xanh bền vững trong 30 s. Thêm 25,0 ml chế phẩm, trộn đều và nhỏ thêm dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ) cho tới khi màu xanh xuất hiện trở lại bền vững trong 30 s. Thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ) đã dùng không được lớn hơn 0,4 ml.

Peroxyd

Cho 8,0 ml dung dịch kali iodid 10 % (TT) vào ống nghiệm có nút mài, dung tích khoảng 12 ml, đường kính 1,5 cm. Làm đầy bằng chế phẩm và lắc mạnh, để yên ở chỗ tối 30 min. Bất kỳ màu vàng nào xuất hiện không được đậm hơn màu của dung dịch gồm 0,5 ml dung dịch iod 0,0005 M (CĐ) được pha loãng với 8,0 ml dung dịch kali iodid 10 % (TT).

Aldehyd

Lắc 10,0 ml chế phẩm với 1 ml dung dịch kali tetraiodomercurat kiềm (TT) trong ống nghiệm có nút mài trong 10 s và để yên 5 min trong bóng tối. Lớp chất lỏng phía dưới đục và có màu vàng hoặc nâu đỏ, không được có màu xám hoặc đen.

Mùi lạ

Nhỏ dần dần 10,0 ml chế phẩm lên mảnh giấy lọc sạch, không mùi, có diện tích khoảng 25 cm², để bay hơi ngoài không khí. Sau khi ether đã bay hơi, giấy lọc không có mùi lạ.

Nước

Không được quá 0,2 % (kl/tt) (Phụ lục 10.3).

Dùng 20 ml chế phẩm.

Cẩn sau khi bay hơi

Không tiến hành phép thử này nếu như chế phẩm không đạt yêu cầu về peroxyd. Lấy chính xác 50 ml chế phẩm cho vào

cốc thủy tinh đã cân bì. Làm bay hơi trên cách thủy. Cẩn còn lại sau khi đã sấy ở 100 °C đến 105 °C đến khối lượng không đổi, không được quá 1,0 mg.

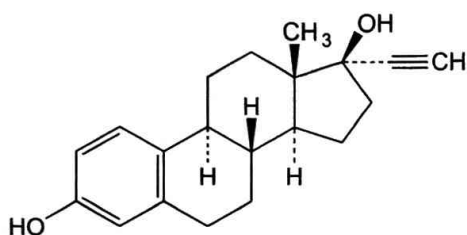
Bảo quản

Trong lọ kín, tránh ánh sáng, để ở nhiệt độ không quá 15 °C.

Loại thuốc

Làm dung môi.

ETHINYLESTRADIOL



$C_{20}H_{24}O_2$

P.t.l: 296,4

Ethinylestradiol là 19-nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_{20}H_{24}O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc màu trắng hơi vàng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, tan trong dung dịch kiềm loãng.

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 ethinylestradiol chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong *methanol* (TT), bốc hơi đến khô và xác định lại phổ hồng ngoại của các cần thu được.

B. Sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethanol 96 % - toluen (1 : 9).

Hỗn hợp dung môi: Methanol - methylen clorid (1 : 9).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg ethinylestradiol chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25 ml bằng cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được 2/3 bản mỏng. Để bản mỏng trong không khí đến khi bay hơi hết dung môi, sau đó sấy ở 110 °C trong 10 min. Phun lên bản mỏng đang nóng *dung dịch acid sulfuric* 20 % trong ethanol 96 %, tiếp tục sấy ở 110 °C trong 10 min. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày và dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Trên sắc ký đồ thu được, dung dịch thử phải cho 1 vết chính có vị trí, màu sắc, huỳnh quang và kích thước giống như vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acetonitril (TT₁) - nước (30 : 70).

Pha động B: Nước - acetonitril (TT₁) (25 : 75).

Hỗn hợp dung môi: Nước - acetonitril (TT₁) (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 30 ml acetonitril (TT₁) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước.

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 mg estron chuẩn (tạp chất C) trong 10,0 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Dùng 1,0 ml dung dịch thu được để hòa tan ethinylestradiol chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất B, F, H, I và K) có trong một lọ chuẩn.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50,0 mg ethinylestradiol chuẩn trong 30 ml acetonitril (TT₁) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped butylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 30 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 35	100	0
35 - 65	100 $\rightarrow$ 0	0 $\rightarrow$ 100

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

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo ethinylestradiol chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất B, C, F, H, I và K.

Thời gian lưu tương đối so với ethinylestradiol (thời gian lưu khoảng 35 min): Tạp chất F khoảng 0,2; tạp chất H khoảng 0,5; tạp chất I khoảng 0,8; tạp chất B khoảng 0,88; tạp chất C khoảng 0,92; tạp chất G khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất I với pic của tạp chất B ít nhất là 1,2.

Giới hạn:

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B với hệ số hiệu chỉnh là 0,7; tạp chất I với hệ số hiệu chỉnh là 0,4.