

hoặc pic tương ứng với dehydrogriseofulvin (thời gian lưu bằng khoảng 1,4 lần thời gian lưu của griseofulvin) thì tỷ số giữa diện tích của pic tương ứng với dechlorogriseofulvin và pic tương ứng với dehydrogriseofulvin trên diện tích pic chất chuẩn nội lần lượt phải không quá 0,6 lần và 0,15 lần tỷ số giữa diện tích của pic griseofulvin trên diện tích pic chất chuẩn nội trên sắc ký đồ thu được của dung dịch (1).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn một hỗn hợp gồm 57 thể tích *dung dịch kali dihydrophosphat 0,05 M (TT)*, 38 thể tích *acetonitril (TT)* và 5 thể tích *methanol (TT)*. Điều chỉnh pH của hỗn hợp đến $3,7 \pm 0,2$ bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung dịch chuẩn nội: Chuẩn bị một dung dịch diazepam trong *ethanol (TT)* có nồng độ 0,7 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên. Nghiền viên thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg griseofulvin, chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 70 ml *ethanol (TT)*, lắc siêu âm 30 min, để nguội về nhiệt độ phòng. Thêm *ethanol (TT)* đến định mức và trộn đều. Lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc thu được cho vào bình định mức 50 ml, thêm chính xác 5,0 ml dung dịch chuẩn nội rồi pha loãng với *ethanol (TT)* đến định mức và trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị tương tự như dung dịch thử, nhưng thay bột viên bằng một lượng cân chính xác khoảng 100 mg griseofulvin chuẩn.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) có chứa pha tĩnh C (5 μm hoặc 10 μm) (cột Lichrosorb RP18 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn theo chỉ dẫn trong phần cách tiến hành ở dưới đây. Hiệu lực cột xác định trên pic chính griseofulvin không ít hơn 800 đĩa lý thuyết. Độ phân giải giữa các pic của griseofulvin và diazepam phải lớn hơn 1,5.

Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$, trong viên từ tỷ số giữa diện tích pic griseofulvin trên diện tích pic diazepam thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và tỷ số giữa diện tích pic griseofulvin trên diện tích pic diazepam thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, và hàm lượng $C_{17}H_{17}ClO_6$ của griseofulvin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

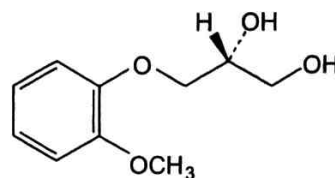
Loại thuốc

Thuốc chống nấm.

Hàm lượng thường dùng

0,1 g; 0,25 g.

GUAIFENESIN



và đồng phân đối quang

$C_{10}H_{14}O_4$

P.t.l: 198,2

Guaifenesin là (2*RS*)-3-(2-methoxyphenoxy)propan-1,2-diol, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{10}H_{14}O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

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

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

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

B. Điểm chảy: Từ 79 °C đến 83 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Methylen clorid - propanol (20 : 80).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 30 mg guaifenesin chuẩn trong 10 ml *methanol (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 30 mg chế phẩm trong 10 ml *methanol (TT)*.

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 hơn 2/3 bản mỏng, để khô bản mỏng ngoài không khí. Phun lên bản mỏng hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch kali fericyanid 1 %*, *dung dịch sắt (III) clorid 20 %* và *ethanol 96 % (TT)*.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

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), đun nóng nhẹ nếu cần và pha loãng đến 50 ml với cùng dung môi.

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

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,05 ml *dung dịch phenolphthalein (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD)* để làm thay đổi màu của chỉ thị không quá 0,1 ml.

Thêm 0,15 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Lượng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD)* để làm chuyển màu của chỉ thị sang màu đỏ không quá 0,1 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acid acetic băng - nước (10 : 990).

Pha động B: Acetonitril.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong acetonitril (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng acetonitril (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử được thành 10,0 ml bằng acetonitril (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg guaiacol (tạp chất A) trong acetonitril (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử được thành 50,0 ml bằng acetonitril (TT).

Dung dịch phân giải: Hòa tan 50,0 mg guaiacol trong acetonitril (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử được thành 10,0 ml bằng dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 276 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

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 - 32	80 → 50	20 → 50
32 - 33	50 → 80	50 → 20
33 - 40	80	20

Thời gian lưu tương đối so với guaifenesin (khoảng 8 min): Tạp chất B khoảng 0,9; tạp chất A khoảng 1,4; tạp chất C khoảng 3,1 và tạp chất D khoảng 3,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic của guaifenesin và pic của tạp chất A ít nhất là 3,0.

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

Diện tích pic của tạp chất A không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Diện tích pic của tạp chất B không được lớn hơn hai lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1 %).

Diện tích của bất kỳ pic tạp nào khác không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tổng diện tích của các pic tạp (trừ tạp chất B) không được lớn hơn hai lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 2-methoxyphenol (guaiacol).

Tạp chất B: 2-(2-methoxyphenoxy)propan-1,3-diol (B-isomer).

Tạp chất C: 1,1'-oxybis[3-(2-methoxyphenoxy)-propan-2-ol] (bisether).

Tạp chất D: 1,3-bis(2-methoxyphenoxy)propan-2-ol.

Clorid và monoclorhydrin

Không được quá 250 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Thêm 2 ml dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) vào 10 ml dung dịch S và đun nóng trên cách thủy 5 min. Để nguội, thêm 3 ml dung dịch acid nitric loãng (TT) và tiến hành thử.

Kim loại nặng

Không được quá 25 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong một hỗn hợp nước - ethanol 96 % (1 : 9), và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Lấy 12 ml dung dịch này tiến hành thử theo phương pháp 2. Pha loãng dung dịch chỉ mẫu 100 phần triệu Pb (TT) trong hỗn hợp nước - ethanol 96 % (1 : 9) để thu được dung dịch chỉ mẫu 2 phần triệu. Dùng dung dịch chỉ mẫu 2 phần triệu này để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 60 °C; áp suất giảm; 3 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Thêm 10,0 ml hỗn hợp vừa mới chuẩn bị gồm 1 thể tích anhydrid acetic (TT) và 7 thể tích pyridin (TT) vào 0,500 g (m g) chế phẩm. Đun sôi dưới ống sinh hàn ngược 45 min. Để nguội và thêm 25 ml nước.

Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 1 N (CĐ) sử dụng 0,25 ml dung dịch phenolphthalein (TT) làm chỉ thị (n_1 ml). Song song làm mẫu trắng (n_2 ml).

Tính hàm lượng phần trăm của guaifenesin, $C_{10}H_{14}O_4$, trong chế phẩm bằng công thức:

$$\frac{19,82(n_2 - n_1)}{2m}$$

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Long đờm.

Chế phẩm

Viên nén, sirô.