

Dung dịch chuẩn: Lấy 60 mg *acid adipic* (TT) và 2,0 ml dung dịch chuẩn nội vào lọ phản ứng 5,0 ml. Thêm 1,0 ml *acid hydriodic* (TT), đậy kín bằng nắp kiểu septum chịu áp suất và cân chính xác khối lượng lọ phản ứng. Tiêm 25 µl *isopropyl iodid* (TT) qua nắp lọ và cân chính xác lại lọ phản ứng. Trộn đều. Sau khi tách pha, dùng bơm tiêm đã được làm lạnh xuyên qua nắp lọ và lấy một thể tích lớp trên vừa đủ làm dung dịch chuẩn.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy kích thước (30 m × 0,53 mm) được phủ pha tĩnh *poly(dimethyl)siloxan* (TT) (3 µm).

Khí mang: *Heli* dùng cho sắc ký (TT).

Tốc độ dòng: 7 ml/min.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 50.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 3	40
	3 - 9	40 → 100
	9 - 12	100 → 250
	12 - 15	250
Buồng tiêm		180
Detector		280

Detector ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 2 µl.

Thời gian lưu tương đối so với methylcyclohexan (thời gian lưu khoảng 8 min) của isopropyl iodid khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic isopropyl iodid và pic methylcyclohexan ít nhất là 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của hệ số đáp ứng pic (R) của pic chính thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không được quá 2,0 %.

Hệ số đáp ứng pic (R) được tính theo công thức sau:

$$\frac{A_1 \times W_1 \times C}{A_2 \times 100}$$

Trong đó:

A₁: Diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn;

A₂: Diện tích pic isopropyl iodid trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn;

W₁: Khối lượng của *isopropyl iodid* (TT) trong dung dịch chuẩn, mg;

C: Hàm lượng phần trăm của *isopropyl iodid* (TT).

Hàm lượng phần trăm (kl/kl) của nhóm hydroxypropoxy được tính theo công thức sau:

$$\frac{1,15 \times A_4 \times R \times M_1 \times 100}{A_3 \times W_2 \times M_2}$$

Trong đó:

A₃: Diện tích pic chuẩn nội trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử;

A₄: Diện tích pic isopropyl iodid trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử;

R: Hệ số đáp ứng pic;

M₁: Khối lượng phân tử của nhóm hydroxypropoxy (75,1);

M₂: Khối lượng phân tử của isopropyl iodid (170,0);

W₂: Khối lượng mẫu thử (đã được làm khô) trong dung dịch thử, mg;

1,15: Hệ số chuyển đổi.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Nhãn

Trên nhãn quy định độ nhớt tính theo milipascal giây (mPa·s) của dung dịch 2 % (kl/kl).

Đối với chế phẩm có độ nhớt thấp phải quy định nồng độ dung dịch được dùng để xác định độ nhớt tính theo mPa·s. Nếu cần, nhãn phải ghi sản phẩm chứa silica.

Loại thuốc

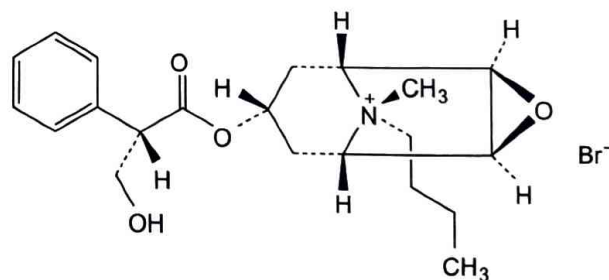
Tá dược.

CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU

Các đặc tính về Độ nhớt và Mức độ thể nhóm hydroxypropoxy (xem Định lượng) có thể liên quan đến việc sử dụng hydroxypropylcellulose làm tá dược dính, chất làm tăng độ nhớt hoặc bao phim và có thể được đưa vào tiêu chuẩn chất lượng.

Các đặc tính về Độ nhớt, Mức độ thể nhóm hydroxypropoxy, Phân bố kích thước hạt, Độ trơn chảy có thể liên quan đến việc sử dụng hydroxypropylcellulose làm tá dược cho viên nén giải phóng kéo dài và có thể được đưa vào tiêu chuẩn chất lượng.

HYOSCIN BUTYLBROMID



C₂₁H₃₀BrNO₄

P.t.l: 440,4

Hyoscin butylbromid là (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*S*,9*r*)-9-butyl-7-[[[(2*S*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoyl]oxy]-9-methyl-3-oxa-9-azoniatricyclo-[3.3.1.0^{2,4}]nonan bromid, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % C₂₁H₃₀BrNO₄, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước và trong methylen clorid, hơi tan trong ethanol khan.

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 hyoscin butylbromid chuẩn.

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

C. Điểm chảy (Phụ lục 6.7) từ 139 °C đến 141 °C.

D. Lấy khoảng 1 mg chế phẩm, thêm 0,2 ml *acid nitric* (TT) và bốc hơi tới khô trên cách thủy. Hòa tan cẩn trong 2 ml *aceton* (TT) và thêm 0,1 ml *dung dịch kali hydroxyd* 3,0 % trong *methanol*. Màu tím xuất hiện.

E. Thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT) vào 5 ml *dung dịch S* (xem mục Độ trong và màu sắc dung dịch). Không có tủa tạo thành.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyl* (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).

pH

pH của *dung dịch S* từ 5,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ -18° đến -20°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng *dung dịch S* để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 5,8 g *natri dodecyl sulfat* (TT) trong hỗn hợp gồm 410 ml *acetonitril* (TT) và 605 ml *dung dịch kali dihydrophosphat* 0,7 % (TT) đã được điều chỉnh đến pH 3,3 bằng *dung dịch acid phosphoric* 0,05 M (TT).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml *dung dịch thử* thành 50,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml *dung dịch thử* được thành 50,0 ml bằng pha động.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg tạp chất E chuẩn của hyoscin butylbromid trong pha động, thêm 1,0 ml *dung dịch thử* và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml *dung dịch thử* được thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh B (4 μm).

Nhiệt độ cột: (25 ± 1) °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của butylhyoscin.

Thời gian lưu tương đối so với butylhyoscin (thời gian lưu khoảng 7,0 min): Tạp chất B khoảng 0,1; tạp chất A khoảng 0,36; tạp chất C khoảng 0,40; tạp chất D khoảng 0,7; tạp chất E khoảng 0,8; tạp chất F khoảng 0,9; tạp chất G khoảng 3,0.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của *dung dịch đối chiếu (3)*, độ phân giải giữa pic của tạp chất E và pic của butylhyoscin ít nhất là 1,5. Hệ số đối xứng của pic butylhyoscin không lớn hơn 2,5.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất B với 0,3; tạp chất G với 0,6.

Tạp chất B, C, D, E, F, G: 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 (1)* (0,2 %).

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

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

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 (1)* (0,4 %), bỏ qua pic của ion bromid xuất hiện gần pic *dung môi*.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của *dung dịch đối chiếu (2)* (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-9-methyl-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]non-7-yl (2*S*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoat (hyoscin).

Tạp chất B: Acid (2*RS*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoic (acid DL-tropic).

Tạp chất C: (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-7-[[(2*S*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoyl]oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan (methylhyoscin).

Tạp chất D: (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*r*)-7-[[(2*S*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoyl]oxy]-9-methyl-9-propyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan (propylhyoscin).

Tạp chất E: (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-9-butyl-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-7-yl (2*S*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoat (*N*-butylhyoscin).

Tạp chất F: (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*s*)-9-butyl-7-[[(2*S*)-3-hydroxy-2-phenylpropanoyl]oxy]-9-methyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan (pseudo-isomer).

Tạp chất G: (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*r*)-9-butyl-9-methyl-7-[(2-phenylprop-2-enoyl)oxy]-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan (apo-*N*-butylhyoscin).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 2,5 % (Phụ lục 9.6).
(0,500 g, 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 0,5 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 50 ml nước. Chuẩn độ bằng dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Dùng điện cực bạc làm điện cực chỉ thị, điện cực bạc - bạc clorid làm điện cực so sánh.

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD) tương đương với 44,04 mg $C_{21}H_{30}BrNO_4$.

Bảo quản

Trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống co thắt.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

VIÊN NÉN HYOSCIN BUTYLBROMID

Là viên nén chứa hyoscin butylbromid.

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 hyoscin butylbromid, $C_{21}H_{30}BrNO_4$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg hyoscin butylbromid với 20 ml cloroform (TT), lọc, bay hơi dịch lọc đến khô và phân tán cẩn thận được trong 5 ml acetonitril (TT). Bay hơi đến khô và làm khô cẩn ở 50 °C, áp suất không quá 0,7 kPa trong 1 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản phẩm thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của hyoscin butylbromid.

B. Lấy 1 mg sản phẩm thu được trong phản ứng A, thêm 0,2 ml acid nitric bốc khói (TT) và bay hơi đến khô trên cách thủy. Hòa tan sản phẩm trong 2 ml aceton (TT) và thêm 0,1 ml dung dịch kali hydroxyd 3 % trong methanol sẽ xuất hiện màu tím.

C. Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg hyoscin butylbromid với 20 ml cloroform (TT), lọc, bay hơi dịch lọc đến khô. Lắc sản phẩm với 50 ml nước và lọc. Phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ 230 đến 350 nm có các cực đại hấp thụ ở 252 nm, 257 nm, 264 nm và một vai ở 247 nm.

Hyoscin

Không được quá 0,1 %.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 2,0 g natri lauryl sulfat (TT) trong hỗn hợp gồm 370 ml acid hydrochloric 0,001 M (TT) và 680 ml methanol (TT).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,1 g hyoscin butylbromid với 10 ml dung dịch acid hydrochloric 0,001 M (TT), siêu âm 15 min, ly tâm và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch hyoscin hydrobromid chuẩn 0,001 % trong dung dịch acid hydrochloric 0,001 M (TT).

Dung dịch phân giải: Pha loãng 10 µl dung dịch thử thành 10 ml với dung dịch đối chiếu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (10 µm) (cột Lichrosorb C8, 10 µm là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch phân giải. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic hyoscin và butylhyoscin ít nhất là 5. Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của pic tương ứng với hyoscin không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄ hiệu năng cao (Bản mỏng Merck silica gel 60 F₂₅₄ HPTLC là phù hợp).

Dung môi khai triển: Acid formic khan - nước - ethanol - dicloromethan (0,5 : 1,5 : 9 : 9).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg hyoscin butylbromid với 5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT), ly tâm lấy dịch trong.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 3 thể tích dung dịch thử thành 100 thể tích bằng dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 50 thể tích bằng dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 400 thể tích bằng dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).

Cách tiến hành:

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl của mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra và làm khô ở 60 °C trong 15 min. Sau đó phun lên bản mỏng dung dịch kali iodobismuthat (TT) mới pha, để khô ngoài không khí và phun dung dịch natri nitrit 5 % (TT) và quan sát ngay.

Vết chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử có giá trị R_f khoảng 0,45. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch