

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của all-*rac*- α -tocopheryl acetat.

Sử dụng sắc ký đồ của chuẩn all-*rac*- α -tocopheryl acetat để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định các pic của các tạp chất A, B, D, và E.

Thời gian lưu tương đối so với all-*rac*- α -tocopheryl acetat (thời gian lưu khoảng 15 min): Squalan khoảng 0,4; tạp chất A khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,05 và tạp chất E khoảng 1,05.

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 C và pic của all-*rac*- α -tocopheryl acetat ít nhất là 3,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), diện tích của pic tương ứng với tạp chất C không được lớn hơn 0,2 % so với diện tích của pic tương ứng với all-*rac*- α -tocopheryl acetat.

Giới hạn:

Các tạp chất A và C: Mỗi tạp chất tối đa 0,5 %.

Tạp chất B: Tối đa 1,5 %.

Tổng tạp chất D và E: Tối đa 1,0 %.

Bất kỳ tạp chất nào khác: mỗi tạp chất tối đa 0,25 %.

Tổng tất cả các tạp chất: Tối đa 2,5 %.

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,1 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: all-*rac*-*trans*-2,3,4,6,7-pentamethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl acetat.

Tạp chất B: all-*rac*-*cis*-2,3,4,6,7-pentamethyl-2-(4,8, 12-trimethyltridecyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl acetat.

Tạp chất C: all-*rac*- α -tocopherol.

Tạp chất D: 4-methoxy-2,3,6-trimethyl-5-[(all-*RS,E*)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-2-enyl]phenyl acetat.

Tạp chất E: (all-*RS*,all-*E*)-2,6,10,14,19,23,27,31-octamethyl dotriaconta-12,14,18-trien.

Định lượng

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng phần trăm $C_{31}H_{52}O_3$ dựa vào hàm lượng công bố trên nhãn của all-*rac*- α -tocopheryl acetat chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin.

NANG MỀM VITAMIN E

Là nang mềm chứa một trong các dạng vitamin E: d- hoặc dl- α -tocopherol ($C_{29}H_{50}O_2$); d- hoặc dl- α -tocopheryl acetat ($C_{31}H_{52}O_3$).

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng vitamin E, từ 95,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Dung dịch thử cho α -tocopheryl acetat (Dùng dụng cụ thủy tinh tránh ánh sáng): Cân chính xác một lượng thuốc trong nang tương ứng với khoảng 220 mg d- hoặc dl- α -tocopheryl acetat vào bình nón có nút mài 150 ml, cho vào 25 ml *ethanol* (TT) để hòa tan. Thêm 20 ml hỗn hợp gồm *acid sulfuric* (TT) và *ethanol* (TT) (1 : 7) và đun hồi lưu trong 3 h trong điều kiện tránh ánh sáng. Làm nguội, chuyển vào bình định mức 200 ml rồi pha loãng bằng hỗn hợp gồm *acid sulfuric* (TT) và *ethanol* (TT) (1 : 72) vừa đủ đến vạch và trộn đều.

A. Chuẩn bị dung dịch chứa một lượng thuốc trong nang tương ứng với khoảng 10 mg α -tocopherol trong 10 ml *ethanol* (TT) hoặc dùng 10 ml dung dịch thử cho α -tocopheryl acetat, vừa lắc vừa thêm 2 ml *acid nitric* (TT), đun nóng khoảng 75 °C trong 15 min sẽ xuất hiện màu đỏ sáng hoặc màu cam.

B. Chuẩn bị dung dịch chứa một lượng thuốc trong nang tương ứng với khoảng 100 mg α -tocopherol trong 50 ml *ether* (TT). Đối với α -tocopheryl acetat, lấy 100 ml dung dịch thử cho α -tocopheryl acetat vào bình gạn và thêm 200 ml nước, chiết lần đầu với 75 ml, rồi với 25 ml *ether* (TT), gộp dịch chiết ether vào một bình gạn khác. Thêm vào dịch chiết ether hoặc dung dịch ether ở trên 20 ml dung dịch *kali fericyanid* 10 % trong dung dịch *natri hydroxyd* 0,2 M (TT) và lắc 3 min. Rửa lớp ether 4 lần, mỗi lần với 50 ml nước, bỏ nước rửa và làm khan dịch ether bằng *natri sulfat khan* (TT). Bốc hơi dịch ether trên cách thủy ở áp suất giảm hoặc trong bầu khí nitơ cho đến khi còn khoảng 7 đến 8 ml rồi ngừng cung cấp nhiệt và để ether bốc hơi trong không khí đến khi thu được cặn. Lặp tức hòa tan cặn trong 5,0 ml *isooctan* (TT) và tiến hành xác định góc quay cực (Phụ lục 6.4). Tính góc quay cực riêng với C là nồng độ (%) tocopherol trong dung dịch đem thử được xác định từ phần Định lượng. Dạng đồng phân d- có góc quay cực riêng không nhỏ hơn +24°, dạng dl- có góc quay cực riêng bằng 0.

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol* - nước (49 : 1).

Dung dịch thử: Cân và xác định chính xác khối lượng của 20 nang. Dùng một dao nhọn hay dụng cụ khác mở các nang ra sao cho không bị thất thoát các mảnh vỏ nang. Chuyển toàn bộ lượng thuốc trong nang vào cốc có mô 100 ml. Rửa vỏ nang bằng *ether ethylic* (TT) hoặc *n-hexan* (TT), làm khô vỏ nang dưới dòng khí nóng cho tới khi không còn ngửi thấy mùi dung môi, để nguội trong bình

TOLBUTAMID

DUỢC ĐIỀN VIỆT NAM VI

hút ẩm. Cân và xác định chính xác khối lượng của 20 vỏ nang, tính khối lượng trung bình thuốc trong nang. Cân chính xác một lượng thuốc trong nang tương đương khoảng 50 mg vitamin E vào bình định mức 50 ml, thêm *ethanol* (TT) vừa đủ, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg vitamin E chuẩn [alpha tocopherol ($C_{29}H_{50}O_2$) hoặc alpha tocopheryl acetat ($C_{31}H_{52}O_3$)] vào bình định mức 50 ml, thêm *ethanol* (TT) vừa đủ, lắc đều.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 50 mg alpha tocopherol chuẩn và 50 mg alpha tocopheryl acetat chuẩn trong 50 ml *ethanol* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm đến 30 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 hoặc 10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 284 nm đối với alpha tocopherol acetat và 292 nm đối với alpha tocopheryl.

Tốc độ dòng: 1 đến 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành

Tính phù hợp của hệ thống sắc ký:

Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa 2 pic alpha tocopherol và alpha tocopheryl acetat không nhỏ hơn 2,6.

Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 0,8 %.

Tiêm dung dịch thử. Tính hàm lượng vitamin E theo diện tích pic chính của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng vitamin E trong dung dịch chuẩn.

Hoạt lực của vitamin E được tính theo đơn vị USP.

1 mg dl-alpha tocopherol = 1,1 đơn vị USP vitamin E.

1 mg dl-alpha tocopheryl acetat = 1 đơn vị USP vitamin E.

1 mg d-alpha tocopherol = 1,49 đơn vị USP vitamin E.

1 mg d-alpha tocopheryl acetat = 1,36 đơn vị USP vitamin E.

Bảo quản

Đựng trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

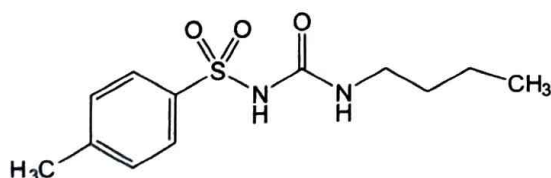
Loại thuốc

Vitamin.

Hàm lượng thường dùng

100 IU, 400 IU.

TOLBUTAMID



$C_{12}H_{18}N_2O_3S$

P.t.l: 270,3

Tolbutamid là 1-butyl-3-[(4-methylphenyl) sulfonyl] ure, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{12}H_{18}N_2O_3S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong aceton và ethanol 96 %, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

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 tolbutamid chuẩn.

B. Điểm chảy từ 126 °C đến 130 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 245 nm đến 300 nm, có 3 cực đại hấp thụ ở 258 nm, 263 nm, 275 nm và một vai tại 268 nm.

Pha loãng 10,0 ml dung dịch trên thành 250,0 ml bằng *methanol* (TT). Đo phổ hấp thụ trong khoảng bước sóng 220 nm đến 235 nm, dung dịch có một cực đại hấp thụ tại 228 nm, giá trị A (1 %, 1 cm) tại 228 nm từ 480 đến 520.

D. Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 8 ml *dung dịch acid sulfuric 50 %* (TT) và đun nóng dưới sinh hàn hồi lưu 30 min. Để nguội, thu được các tinh thể sau khi kết tinh lại từ nước nóng và sấy ở 105 °C, có điểm chảy (Phụ lục 6.7) từ 135 °C đến 140 °C.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT) và thêm 5 ml *nước*. Dung dịch phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 4,5 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Lấy 2,0 g chế phẩm, thêm 50 ml *nước không có carbon dioxyd* (TT) và đun nóng ở 70 °C trong 5 min. Làm nguội nhanh và lọc.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động: Acetonitril (TT₁) - dung dịch đệm pH 3,5 (35 : 65).

Dung dịch đệm pH 3,5: Dung dịch kali dihydrophosphat 1,36 g/l được điều chỉnh đến pH 3,5 bằng *acid phosphoric* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong pha động 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 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg *toluensulfonamid* (TT) (tạp chất A) và 10 mg *toluensulfonylure* (TT) (tạp chất