

Lọc hỗn hợp vào bình định mức 200 ml, thêm *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* đến định mức. Hút 3,0 ml *dung dịch* này cho vào một bình chiết, thêm 10 ml *nước* và kiểm hóa bằng *dung dịch amoniac 6 M (TT)*. Chiết alkaloid 5 lần, mỗi lần bằng 5 ml *cloroform (TT)* và bốc hơi *dịch chiết* gộp đến khô. Hòa tan cặn trong *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* đến vừa đủ 100,0 ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của *dung dịch* thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 251 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Song song tiến hành với *dung dịch papaverin hydroclorid* chuẩn có nồng độ khoảng 4,5 µg/ml. Tính hàm lượng papaverin hydroclorid, $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$, có trong viên dựa vào độ hấp thụ của *dung dịch* thử, *dung dịch* chuẩn và hàm lượng $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ trong papaverin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.

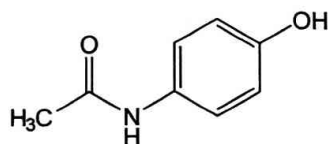
Loại thuốc

Thuốc chống co thắt.

Hàm lượng thường dùng

40 mg.

PARACETAMOL



$C_8H_9NO_2$

P.t.l: 151,2

Paracetamol là *N*-(4-hydroxyphenyl) acetamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_8H_9NO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, không mùi. Hơi tan trong nước, rất khó tan trong cloroform, ether, methylen clorid, dễ tan trong *dung dịch* kiềm, ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của paracetamol chuẩn.
B. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng *dung môi*. Lấy 1,0 ml *dung dịch*, thêm 0,5 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*, thêm *methanol (TT)* thành 100,0 ml. Bảo quản *dung dịch* này tránh ánh sáng và đem đo ngay độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng cực đại 249 nm. A(1 %, 1 cm) phải trong khoảng 860 đến 980.

C. Điểm chảy (Phụ lục 6.7): Từ 168 °C đến 172 °C

D. Đun nóng 0,1 g chế phẩm trong 1 ml *acid hydrochloric (TT)* trong 3 min, thêm 1 ml *nước*, làm lạnh trong đá, không có tủa tạo thành. Thêm 0,05 ml *dung dịch kali dicromat 0,49 %*, xuất hiện màu tím và không chuyển sang màu đỏ.

E. Chế phẩm phải cho phản ứng của nhóm acetyl (Phụ lục 8.1). Thực hiện phản ứng bằng cách đun trực tiếp trên lửa.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các *dung dịch* được chuẩn bị ngay khi tiến hành thử nghiệm.

Pha động: Hỗn hợp gồm 375 thể tích *dung dịch dinatri hydrophosphat 1,79 %*, 375 thể tích *dung dịch natri dihydrophosphat 0,78 %* và 250 thể tích *methanol (TT)* có chứa 0,46 % của *dung dịch tetrabutylamoni hydroxid 40 %*.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 2,5 ml *methanol (TT)* có chứa 0,46 % *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 40 %* và pha loãng thành 10,0 ml với hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch dinatri hydrophosphat 1,79 %* và *dung dịch natri dihydrophosphat 0,78 %*.

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* thu được thành 100,0 ml với *pha động*.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg 4-aminophenol (TT), 5 mg paracetamol chuẩn và 5,0 mg cloroacetanilid (TT) trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng *dung môi*. Pha loãng 1,0 ml *dung dịch* thu được thành 250,0 ml với *pha động*.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 20,0 mg 4-nitrophenol (TT) trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng *dung môi*. Pha loãng 1,0 ml *dung dịch* thu được thành 20,0 ml bằng *pha động*.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 12 lần thời gian lưu của pic paracetamol.

Thời gian lưu tương đối so paracetamol (thời gian lưu khoảng 4 min): Tạp chất K khoảng 0,8; tạp chất F khoảng 3; tạp chất J khoảng 7.

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 K và pic của paracetamol ít nhất là 4; tỷ lệ giữa tín hiệu và nhiễu cho pic của tạp chất J ít nhất là 50.

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

Tạp chất J: Diện tích pic tạp chất J không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của *dung dịch* đối chiếu (3) (10 phần triệu).

Tạp chất K: Diện tích pic tạp chất K không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (50 phần triệu).

Tạp chất F: Diện tích pic tạp chất F không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,05%).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,01 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: *N*-(2-hydroxyphenyl)acetamid.

Tạp chất B: *N*-(4-hydroxyphenyl)propanamid.

Tạp chất C: *N*-(3-cloro-4-hydroxyphenyl)acetamid.

Tạp chất D: *N*-phenylacetamid.

Tạp chất E: 1-(4-hydroxyphenyl)ethanon.

Tạp chất F: 4-nitrophenol.

Tạp chất G: 1-(4-hydroxyphenyl)ethanon oxim.

Tạp chất H: 4-(acetylamino)phenyl acetat.

Tạp chất I: 1-(2-hydroxyphenyl)ethanon.

Tạp chất J: *N*-(4-clorophenyl)acetamid (cloroacetanilid).

Tạp chất K: 4-aminophenol.

Kim loại nặng

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

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp nước - acetone (15 : 85) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12 ml dung dịch này thử theo phương pháp 2. Dùng dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu thu được bằng cách pha loãng dung dịch chỉ mẫu 100 phần triệu (TT) với hỗn hợp dung môi trên để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

Dùng 1,000 g chế phẩm; sấy ở 100 °C đến 105 °C.

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 hỗn hợp gồm 10 ml nước và 30 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT). Đun sôi hồi lưu trong 1 h, làm lạnh và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước. Lấy 20,0 ml dung dịch, thêm 40 ml nước, 40 g nước đá, 15 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT) và 0,1 ml dung dịch ferroin (TT). Định lượng bằng dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CĐ) cho đến khi xuất hiện màu vàng lục. Song song tiến hành mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch amoni ceri sulfat 0,1 M (CĐ) tương đương với 7,56 mg $C_8H_9NO_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Hạ sốt, giảm đau.

Chế phẩm

Viên nén, nang, hỗn dịch uống, dung dịch uống, viên nén sủi, viên đặt, thuốc tiêm truyền.

NANG PARACETAMOL

Là nang cứng chứa paracetamol.

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

Hàm lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lắc một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 0,5 g paracetamol với 20 ml acetone (TT), lọc, bay hơi dịch lọc đến khô, sấy cần ở 105 °C. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của paracetamol.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 5,8.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng dịch lọc bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) để được dung dịch có nồng độ paracetamol khoảng 7,5 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 257 nm, mẫu trắng là dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT). Tính lượng paracetamol hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 715 là giá trị A (1 %, 1 cm) của paracetamol ở bước sóng 257 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng paracetamol, $C_8H_9NO_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

Pha động: Hỗn hợp gồm 250 thể tích methanol (TT) có chứa 4,6 g/l dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 40 %, 375 thể tích dung dịch dinatri dihydrophosphat 0,05 M và 375 thể tích dung dịch natri dihydrophosphat 0,05 M.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương đương với khoảng 0,2 g paracetamol vào bình định mức 10 ml, thêm 8 ml pha động, lắc siêu âm, thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc.