

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - propan-2-ol - nước - amoniac 13,5 M (50 : 30 : 16 : 4).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 10 mg salbutamol với 1 ml nước trong 15 min. Ly tâm gạn lấy phần dịch trong.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch salbutamol sulfat chuẩn nồng độ 0,0060 % trong nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 20 µl mỗi dung dịch lên bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, để khô bản mỏng ở nhiệt độ phòng, đặt bản mỏng trong bình bão hòa hơi diethylamin (TT) trong vài phút. Lấy ra, phun lên bản mỏng dung dịch acid sulfanilic diazo hóa (TT). Bất kỳ vết nào ngoài vết chính có trong sắc ký đồ của dung dịch thử phải không được đậm hơn vết thu được trong sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, bỏ qua vết màu hồng ở gần điểm xuất phát.

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và điều kiện sắc ký như phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cho một viên thuốc vào một bình định mức dung tích 25 ml, thêm khoảng 20 ml pha động, lắc đến khi viên rã hoàn toàn, thêm pha động đến định mức, lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch chuẩn salbutamol sulfat trong pha động có nồng độ tương đương với nồng độ của dung dịch thử.

Định lượng

Viên có hàm lượng salbutamol 2 mg hoặc ít hơn: Lấy giá trị trung bình của kết quả 10 lần thử nghiệm trong xác định độ đồng đều hàm lượng.

Viên có hàm lượng trên 2 mg thì tiến hành như sau:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch natri dihydrophosphat pH 3,1 - methanol (85 : 15).

Dung dịch natri dihydrophosphat pH 3,1: Hòa tan 11,04 g natri dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, chỉnh đến pH 3,1 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa salbutamol sulfat chuẩn trong pha động có nồng độ 96 µg/ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 4 mg salbutamol vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 40 ml pha động, lắc để hòa tan và thêm pha động đến định mức. Lắc đều, lọc.

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: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic salbutamol sulfat phải lớn hơn 3000.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng salbutamol, $C_{13}H_{21}NO_3$, có trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{13}H_{21}NO_3$ trong salbutamol sulfat chuẩn. Hệ số chuyển đổi từ salbutamol sulfat sang salbutamol là 0,83.

Bảo quản

Đóng trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

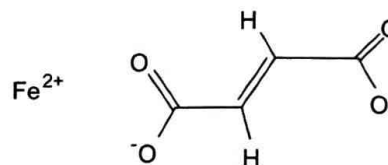
Loại thuốc

Thuốc kích thích thụ thể β_2 giao cảm, giãn phế quản.

Hàm lượng thường dùng

2 mg, 4 mg, 8 mg.

SẮT FUMARAT



$C_4H_2FeO_4$

P.t.l: 169,9

Sắt fumarat là sắt (II) (E)-butendioat, phải chứa từ 93,0 % đến 101,0 % $C_4H_2FeO_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột mịn, màu da cam đỏ hay nâu đỏ. Khó tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Acid formic khan - methylen clorid - butanol - heptan (12 : 16 : 32 : 44).

Dung dịch thử: Thêm 25 ml hỗn hợp đồng thể tích acid hydrochloric (TT) và nước vào 1,0 g chế phẩm, đun nóng trên cách thủy 15 min. Để nguội và lọc. Dung dịch lọc để thử phép thử C. Rửa cặn bằng 50 ml hỗn hợp dung dịch acid hydrochloric 2 M - nước (1 : 9). Sấy khô cặn ở 100 °C đến 105 °C. Hòa tan 20 mg cặn trong acetone (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg acid fumaric chuẩn trong acetone (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 5 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Triển khai sắc ký trong bình không bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được 10 cm. Sấy bản mỏng ở 105 °C trong 15 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại

ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải giống vị trí và kích thước với vết chính của dung dịch đối chiếu.

B. Trộn 0,5 g chế phẩm với 1 g *resorcin* (TT). Cho 0,5 g hỗn hợp trên vào chén nung, thêm 0,15 ml *acid sulfuric* (TT) và đun nóng nhẹ tạo thành khối dẻo màu đỏ thẫm. Cho cẩn thận khối dẻo trên vào 100 ml *nước*, màu vàng da cam xuất hiện và dung dịch không có huỳnh quang.

C. Dịch lọc ở phép thử A phải cho phản ứng của ion sắt (II) (Phụ lục 8.1).

Sulfat

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.4.14).

Đun nóng 0,15 g chế phẩm với 8 ml *dung dịch acid hydrochloric loãng* (TT) và 20 ml *nước*. Làm lạnh trong nước đá, lọc và pha loãng dịch lọc thành 30 ml bằng *nước*. Dùng 15 ml dung dịch thu được để thử.

Arsen

Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Trộn 1,0 g chế phẩm với 15 ml *nước* và 15 ml *acid sulfuric* (TT). Làm nóng để kết tủa hoàn toàn acid fumaric. Để nguội và thêm 30 ml *nước*, lọc, rửa tủa bằng *nước*. Tập trung dịch lọc và *nước* rửa, thêm *nước* để được 100 ml. Lấy 20 ml dung dịch thu được để thử theo phương pháp A.

Ion sắt (III)

Không được quá 2,0 %.

Trong bình nón nút mài, hòa tan 3,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *acid hydrochloric* (TT) và 100 ml *nước* bằng cách đun nhanh tới sôi. Để sôi 15 s. Làm nguội nhanh, thêm 3 g *kali iodid* (TT), đầy bình và để chỗ tối 15 min. Thêm 2 ml *dung dịch hồ tinh bột* (TT) và chuẩn độ iod giải phóng bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N* (CĐ). Song song làm mẫu trắng. Hiệu số giữa thể tích dung dịch chuẩn độ tiêu thụ bởi mẫu thử và mẫu trắng là thể tích dung dịch chuẩn độ bị iod giải phóng bởi ion sắt (III) tiêu thụ.

1 ml *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N* (CĐ) tương đương với 5,585 mg ion sắt (III).

Dung dịch S: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 10 ml *acid hydrochloric không có chì* (TT) và 80 ml *nước*, đun nóng nhẹ nếu cần. Để nguội, lọc và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*.

Cadmi

Không được quá 10 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dung dịch chuẩn: Các dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách pha loãng từ *dung dịch cadmi mẫu 0,1 % Cd* (TT) bằng *dung dịch acid hydrochloric không có chì 10 %* (tt/tt).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 228,8 nm, dùng đèn cathod rỗng cadmi làm nguồn phát xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Crom

Không được quá 200 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dung dịch chuẩn: Các dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách pha loãng từ *dung dịch crom mẫu 0,1 % Cr* (TT) bằng *dung dịch acid hydrochloric không có chì 10 %* (tt/tt). Đo độ hấp thụ ở bước sóng 357,9 nm, dùng đèn cathod rỗng crom làm nguồn phát xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Chì

Không được quá 20 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dung dịch chuẩn: Các dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách pha loãng từ *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb* (TT) bằng *dung dịch acid hydrochloric không có chì 10 %* (tt/tt).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 283,3 nm, dùng đèn cathod rỗng chì làm nguồn phát xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Thủy ngân

Không được quá 1 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dung dịch chuẩn: Các dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách pha loãng từ *dung dịch thủy ngân mẫu 10 phần triệu Hg* (TT) bằng *dung dịch acid hydrochloric không có chì 25 %* (tt/tt).

Theo sự hướng dẫn của nhà sản xuất thiết bị, cho 5 ml dung dịch S hay 5 ml các dung dịch chuẩn vào bình phản ứng của bộ phận hóa hơi lạnh, thêm 10 ml *nước* và 1 ml *dung dịch thiếc (II) clorid* (TT₁).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 253,7 nm, dùng đèn cathod rỗng thủy ngân làm nguồn phát xạ.

Nickel

Không được quá 200 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Dung dịch S.

Dung dịch chuẩn: Các dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách pha loãng từ *dung dịch nickel mẫu 10 phần triệu Ni* (TT) bằng *dung dịch acid hydrochloric không có chì 10 %* (tt/tt).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 232 nm, dùng đèn cathod rỗng nickel làm nguồn phát xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Kẽm

Không được quá 500 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch pha loãng 10 lần của dung dịch S để thử.

Dung dịch chuẩn: Các dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách pha loãng từ *dung dịch kẽm mẫu 10 phần triệu Zn (TT)* bằng *dung dịch acid hydrochloric không có chì 1 % (tt/tt)*.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 213,9 nm, dùng đèn cathod rỗng kẽm làm nguồn phát xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 7,5 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* bằng cách đun nóng nhẹ. Để nguội và thêm 25 ml nước, 0,1 ml *dung dịch ferroin sulfat (TT)*. Chuẩn độ ngay lập tức bằng *dung dịch ceri sulfat 0,1 M (CĐ)* đến khi màu chuyển từ da cam sang lục lam nhạt.

1 ml *dung dịch ceri sulfat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 16,99 mg $C_4H_2FeO_4$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Phòng và điều trị thiếu máu thiếu sắt.

Chế phẩm

Viên nén, nang, viên phối hợp acid folic.

VIÊN NÉN SẮT FUMARAT VÀ ACID FOLIC

Là viên nén bao phim chứa sắt fumarat và acid folic.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén", mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng sắt fumarat, $C_4H_2FeO_4$, từ 90,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng acid folic, $C_{19}H_{19}N_7O_6$, từ 90,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Chú ý: Tiến hành các phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng.

Định tính

A. Trong phần Định lượng acid folic, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng thời gian lưu với pic acid folic trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Cân một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,8 g sắt fumarat, thêm 25 ml hỗn hợp đồng thể tích *acid hydrochloric (TT)* và nước, đun trên cách thủy 15 min, để nguội và lọc.

VIÊN NÉN SẮT FUMARAT VÀ ACID FOLIC

Giữ cẩn cho phép thử C. Dịch lọc phải cho các phản ứng của sắt (II) (Phụ lục 8.1).

C. Rửa cẩn thu được trong phép thử B bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,2 M (TT)*, mỗi lần với 5 ml, cho đến khi dịch lọc không còn màu vàng và sấy khô ở 105 °C. Lắc kỹ khoảng 0,1 g cẩn thu được với 2 ml *dung dịch natri carbonat 10 % (TT)* và thêm từng giọt *dung dịch kali permanganat 5 % (TT)*. Mất màu permanganat và xuất hiện dung dịch màu nâu.

Sắt (III)

Không được quá 5,0 % trong sắt fumarat.

Cân chính xác một lượng bột viên chứa khoảng 1,5 g sắt fumarat vào bình nón nút mài, thêm hỗn hợp gồm 100 ml nước và 10 ml *acid hydrochloric (TT)*, lắc kỹ và đun nhanh tới sôi. Để sôi 15 s, làm nguội nhanh, thêm 3 g *kali iodid (TT)*, đập nắp, để yên trong chỗ tối 15 min và chuẩn độ iod giải phóng bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)*, dùng *dung dịch hồ tinh bột (TT)* làm chỉ thị.

Song song tiến hành một mẫu trắng trong cùng điều kiện. Hiệu số giữa hai lần chuẩn độ không được quá 13,4 ml.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)*.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian quy định, lấy khoảng 150 ml môi trường hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu.

Định lượng acid folic hòa tan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg acid folic chuẩn và chuyển vào bình định mức 500 ml. Thêm khoảng 150 ml *methanol (TT)*, siêu âm 15 min. Thêm khoảng 250 ml môi trường hòa tan và lắc siêu âm thêm 15 min, thêm vừa đủ đến vạch với môi trường hòa tan. Lắc đều, pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được với môi trường hòa tan thành 100,0 ml.

Dung dịch thử: Pha loãng dung dịch thử với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ acid folic khoảng 0,00004 %.

Pha động A: *Acid formic - methanol - nước* (1 : 100 : 900).

Pha động B: *Acid formic - nước - methanol* (1 : 100 : 900).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm) (Cột Zorbax SB-C18 là phù hợp). Duy trì ở nhiệt độ 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 235 nm.

Tốc độ dòng: 0,7 ml/min.

Thể tích tiêm: 300 μl.

Cách tiến hành:

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