

thu được từ dung dịch đối chiếu (1) và vết kia tương ứng với vết thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

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

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 hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với pha động (nếu cần). Tiến hành định lượng trimethoprim và sulfamethoxazol hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký và dung dịch chuẩn như phần Định lượng.

Yêu cầu:

Không ít hơn 70 % (Q) lượng trimethoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Không ít hơn 70 % (Q) lượng sulfamethoxazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn 1400 ml nước, 400 ml acetonitril (TT) và 2,0 ml triethylamin (TT) trong một bình dung tích 2000 ml. Để cân bằng ở nhiệt độ phòng, điều chỉnh đến pH $5,9 \pm 0,1$ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (TT) hoặc dung dịch acid acetic 1 % (TT), thêm nước vừa đủ 2000 ml, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng chính xác trimethoprim chuẩn và sulfamethoxazol chuẩn trong methanol (TT) để thu được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ lần lượt là 0,32 mg/ml và 1,6 mg/ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch chuẩn gốc thành 50,0 ml bằng pha động, lắc đều để thu được dung dịch chuẩn có nồng độ trimethoprim và sulfamethoxazol lần lượt là 0,032 mg/ml và 0,16 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 160 mg sulfamethoxazol vào bình định mức 100 ml. Thêm 50 ml methanol (TT), siêu âm khoảng 5 min. Để cân bằng ở nhiệt độ phòng, thêm methanol (TT) đến vạch, lắc đều, lọc. Hút 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml, thêm pha động đến vạch, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 μ m đến 10 μ m).

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, thứ tự rửa giải lần lượt là

trimethoprim rồi đến sulfamethoxazol; độ phân giải giữa trimethoprim và sulfamethoxazol không nhỏ hơn 5,0; hệ số đối xứng của các pic trimethoprim và sulfamethoxazol không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trimethoprim và sulfamethoxazol từ các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng trimethoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$ và sulfamethoxazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{18}N_4O_3$ của trimethoprim chuẩn và $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ của sulfamethoxazol chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

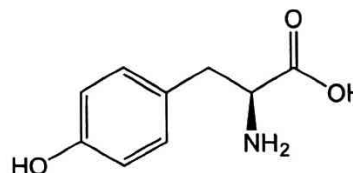
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

80 mg trimethoprim và 400 mg sulfamethoxazol.

TYROSIN

L-Tyrosin



$C_9H_{11}NO_3$

Pt.l: 181,2

Tyrosin là acid (2S)-2-amino-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_9H_{11}NO_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng, hoặc tinh thể không màu. Rất khó tan trong nước, không tan trong ethanol (96 %), tan trong dung dịch acid vô cơ loãng và trong dung dịch kiềm loãng.

Định tính

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

Góc quay cực riêng

-11,2° đến -9,8°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dung dịch chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) nồng độ 50 mg/ml. Đo ở 25 °C.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel G.

VALPROAT NATRI

Dung môi khai triển: *Isopropanol - amoniac* (7 : 3).

Dung dịch amoniac loãng: Pha loãng 16 ml *amoniac* (TT) với nước vừa đủ 100 ml.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 6 ml dung dịch amoniac loãng, thêm nước vừa đủ 10 ml.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch tyrosin chuẩn nồng độ 0,05 mg/ml trong nước. Cân một lượng tyrosin chuẩn và chuyển vào bình định mức phù hợp, hòa tan bằng 1 ml dung dịch amoniac loãng, thêm nước và chuyển vào bình định mức phù hợp, thêm nước đến định mức, lắc đều.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan hoàn toàn 10 mg tyrosin chuẩn và 10 mg phenylalanin chuẩn trong 1 ml dung dịch amoniac loãng, thêm nước vừa đủ 25 ml.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên, triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, sấy ở 100 °C đến 105 °C để amoniac bay hơi hoàn toàn. Phun lên bản mỏng dung dịch ninhydrin 0,2 % (TT). Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 15 min. Quan sát dưới ánh sáng thường, bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn hoặc đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %), tổng độ lớn (độ đậm) của các vết phụ trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được lớn hơn 2,0 %. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ rệt.

Clorid

Không được quá 0,04 % (Phụ lục 9.4.5)

0,125 g chế phẩm hòa tan trong 1,5 ml dung dịch acid nitric 2M (TT) và pha loãng thành 15 ml với nước (có thể đun nóng để trợ tan) rồi tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,04 % (Phụ lục 9.4.14)

Hòa tan bằng cách đun nóng nhẹ 0,375 g chế phẩm trong 5 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và pha loãng thành 15 ml bằng nước rồi tiến hành thử.

Sắt

Không được quá 30 phần triệu (Phụ lục 9.4.13)

Hòa tan 0,333 g chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT). Chiết 3 lần bằng cách mỗi lần lắc với 10 ml 4-methylpentan-2-on (TT_I) trong 3 min. Gộp lớp dung môi hữu cơ và thêm 10 ml nước và lắc trong 3 min. Sử dụng lớp nước để thử.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,3 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C, 3h).

Tro sulfat

Không được quá 0,4 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 180 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm 6 ml acid formic khan (TT) và 50 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 18,12 mg C₉H₁₁NO₃.

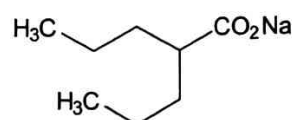
Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Acid amin.

VALPROAT NATRI



C₈H₁₅NaO₂

P.t.l: 166,2

Valproat natri là 2-propylpentanoat natri, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C₈H₁₅NaO₂, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc gần như trắng, dễ hút ẩm. Rất tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

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

Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử khác với phổ hồng ngoại của valproat natri chuẩn thì ghi phổ mới bằng cách nhỏ 50 µl dung dịch chế phẩm 10 % trong methanol (TT) lên đĩa kali bromid (TT), bốc hơi dung môi trong chân không. Tiến hành đo ngay.

B. Dung dịch S: Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong 20 ml nước cất trong một bình gạn, thêm 5 ml dung dịch acid nitric loãng (TT), lắc. Để yên hỗn hợp trong 12 h. Sử dụng lớp nước ở dưới.

2 ml dung dịch S phải cho phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được không đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không đậm màu hơn dung dịch màu đối chiếu V₆ (Phụ lục 9.3).

Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml nước. Thêm 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) làm chỉ thị. Màu của chỉ thị phải thay đổi khi thêm không quá 0,75 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ) hay dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ).