

chứa chế phẩm trong cách thủy ở 24 °C đến 26 °C trong 30 đến 40 min. Làm phẳng bề mặt mẫu thử bằng một nhát dao hoặc lưỡi cạo dẫu, tránh ấn vào chế phẩm trong cốc.

C. Làm tan chảy hoàn toàn 2 g chế phẩm, thêm 2 ml nước, 0,2 ml dung dịch iod 0,05 M (TT). Lắc đều, để nguội, lớp trên sẽ có màu tím hồng hoặc nâu.

D. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử Độ trong và màu sắc của dung dịch.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Lấy 12 g chế phẩm, làm tan chảy trên cách thủy. Khối chất lỏng không được đậm màu hơn hỗn hợp gồm 7,6 thể tích dung dịch gốc màu vàng và 2,4 thể tích dung dịch gốc màu đỏ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 20 ml nước sôi vào 10 g chế phẩm và lắc mạnh trong 1 min. Để nguội và gạn lấy lớp nước. Thêm 0,1 ml dung dịch phenolphthalein (TT) vào 10 ml nước vừa gạn ra, dung dịch không màu. Màu của chỉ thị phải chuyển sang đỏ khi thêm không quá 0,5 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ).

Thể chất

100 đến 300.

Phương pháp xác định: Như mô tả trong chuyên luận Vaselin trắng.

Hydrocarbon thơm đa vòng

Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại và khả kiến (Phụ lục 4.1)

Sử dụng các thuốc thử dùng cho quang phổ tử ngoại.

Dung dịch thử: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 50 ml hexan (TT) đã được lắc trước 2 lần với 10 ml dimethyl sulfoxid (TT). Chuyển dung dịch thu được vào bình gạn dung tích 125 ml (bình gạn thứ 1) có nút và khóa mài. Thêm 20 ml dimethyl sulfoxid (TT). Lắc mạnh trong 1 min và để yên đến khi hỗn hợp tách thành 2 lớp. Gạn lớp dưới sang một bình gạn khác (bình gạn thứ 2). Chiết tiếp bình gạn 1 một lần nữa với 20 ml dimethyl sulfoxid (TT), gạn lớp dưới vào bình gạn thứ 2, thêm 20 ml hexan (TT) vào bình gạn thứ 2 và lắc mạnh hỗn hợp trong 1 min. Để yên đến khi hỗn hợp tách thành 2 lớp. Tách lớp dưới và pha loãng thành 50 ml với dimethyl sulfoxid (TT). Đo phổ hấp thụ của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 260 nm đến 420 nm, dùng công đo có độ dày 4 cm và mẫu trắng được chuẩn bị bằng cách lắc mạnh 10 ml dimethyl sulfoxid (TT) với 25 ml hexan (TT) trong 1 min, lấy lớp trong ở dưới.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan naphthalen (TT) trong dimethyl sulfoxid (TT) để được dung dịch có nồng độ 9,0 mg/L. Đo độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu ở bước sóng cực đại 278 nm, dùng công đo có độ dày 4 cm và mẫu trắng là dimethyl sulfoxid (TT).

Độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử tại bất kỳ bước sóng nào trong khoảng bước sóng từ 260 nm đến 420 nm

không được lớn hơn độ hấp thụ đo được của dung dịch đối chiếu ở 278 nm.

Tro sulfat

Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 2,0 g chế phẩm.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

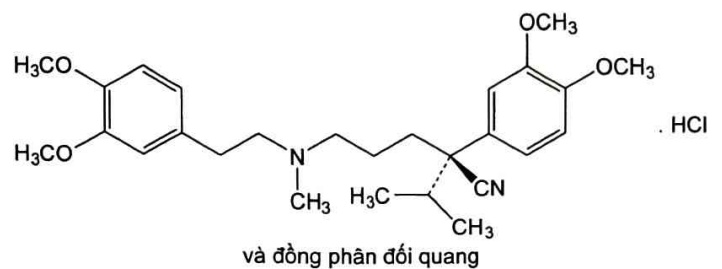
Loại thuốc

Tá dược.

Nhãn

Phải ghi điểm nhỏ giọt của chế phẩm.

VERAPAMIL HYDROCLORID



C₂₇H₃₈N₂O₄.HCl

P.t.l: 491,1

Verapamil hydroclorid là (2RS)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-[[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl](methyl)amino]-2-(1-methylethyl)pentannitril hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₂₇H₃₈N₂O₄.HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng.

Tan trong nước, dễ tan trong methanol, hơi tan trong ethanol 96 %.

Nhiệt độ nóng chảy khoảng 144 °C.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D

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 verapamil hydroclorid chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dưới dạng đĩa nén.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1)

Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung dịch acid. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 50,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M. Đo phổ hấp thụ tử ngoại trong khoảng từ 210 nm đến 340 nm, dung dịch phải cho hai cực đại hấp thụ ở 229 nm và 278 nm và vai hấp thụ ở 282 nm. Tỷ lệ độ hấp thụ ở hai bước sóng cực đại (A₂₇₈/A₂₂₉) phải từ 0,35 đến 0,39.

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Diethylamin - cyclohexan (15 : 85).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg verapamil hydroclorid chuẩn trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg papaverin hydroclorid chuẩn trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5 ml với dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm, lấy bản sắc ký ra và để khô ngoài không khí. Kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ ràng.

D. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan bằng cách đun nóng nhẹ 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 20,0 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

Từ 4,5 đến 6,0 (Phụ lục 6.2).

Xác định trên dung dịch S.

Góc quay cực

Góc quay cực (Phụ lục 6.4) của dung dịch S từ -0,10° đến +0,10°.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 6,97 g dikali hydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh pH tới 7,2 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung môi pha mẫu: Hỗn hợp pha động A - pha động B (63 : 37).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg verapamil hydroclorid chuẩn, 5 mg tạp chất I chuẩn của verapamil và 5 mg tạp chất M chuẩn của verapamil trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch này thành 10 ml với dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với dung môi pha mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch này thành 10,0 ml với dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped palmitamidopropylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 278 nm.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột bằng hỗn hợp pha động A - pha động B (63 : 37) trong khoảng 60 min.

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 22	63	37
22 - 27	63 → 35	37 → 65
27 - 35	35	65
35 - 36	35 → 63	65 → 37
36 - 50	63	37

Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), thời gian lưu của verapamil khoảng 16 min, của tạp chất I khoảng 21 min và tạp chất M khoảng 32 min (gấp đôi thời gian lưu của verapamil). Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa hai pic verapamil và tạp chất I không được nhỏ hơn 5,0 và tạp chất M phải được rửa giải ra khỏi cột sắc ký.

Tiến hành sắc ký lần lượt với mẫu trắng là hỗn hợp pha động A - pha động B (63 : 37), dung dịch đối chiếu (2) và dung dịch thử.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào khác với pic chính và khác với các pic thu được trên sắc ký đồ của mẫu trắng không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %); tổng diện tích các pic này không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %); bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn của 0,1 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,01 %).

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 3. Dùng 1 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6). (1,000 g, 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 0,400 g chế phẩm trong 50 ml ethanol khan (TT), thêm 5,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N. Chuẩn độ

bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tiêu thụ giữa hai điểm uốn của đường chuẩn độ.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương đương với 49,11 mg C₂₇H₃₈N₂O₄.HCl.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

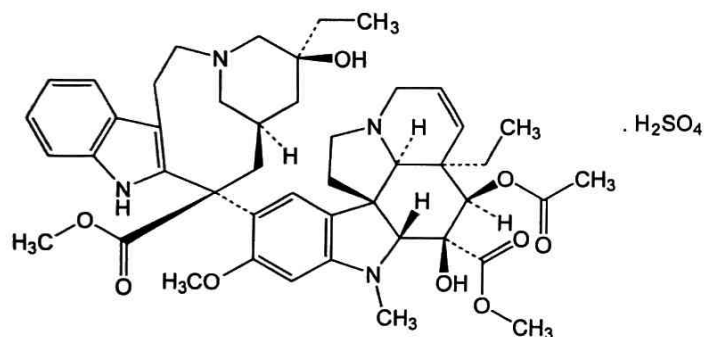
Loại thuốc

Chẹn kênh calci, chống loạn nhịp, chống đau thắt ngực, điều trị tăng huyết áp.

Chế phẩm

Viên nén.

VINBLASTIN SULFAT



C₄₆H₅₈N₄O₉.H₂SO₄

P.t.l: 909,0

Vinblastin sulfat là methyl (3aR,4R,5S, 5aR,10bR, 13aR)-4-(acetyloxy)-3a-ethyl-9-[(5S,7R,9S)-5-ethyl-5-hydroxy-9-(methoxycarbonyl)-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2H-3,7-methanoazacycloundecino[5,4-b]indol-9-yl]-5-hydroxy-8-methoxy-6-methyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1H-indolizino[8,1-cd]carbazol-5-carboxylat sulfat, phải chứa từ 95,0 % đến 104,0 % C₄₆H₅₈N₄O₉.H₂SO₄, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng nhạt, rất dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước, thực tế không 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 đối chiếu của vinblastin sulfat chuẩn.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu V₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

pH

Pha loãng 3 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước không có carbon dioxyl (TT), dung dịch thu được phải có pH từ 3,5 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử: Diện tích của bất kỳ pic phụ nào đều không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).

Tổng diện tích của các pic phụ không lớn hơn 2,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (5,0 %) và 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 (3).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 15,0 % (Phụ lục 9.6). (0,050 g; chân không; 105 °C; 2 h).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch diethylamin 1,5 % (tt/tt) đã được điều chỉnh đến pH 7,5 bằng acid phosphoric - acetonitril (50 : 38 : 12).

Dung dịch thử: Pha loãng 1,0 ml dung dịch S thành 5,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg vinblastin sulfat chuẩn trong nước để được 5,0 ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 50,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 20,0 ml bằng nước.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 1,0 mg vincristin sulfat chuẩn trong 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1).

Bảo quản các dung dịch trên trong nước đá trước khi dùng. Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm) (cột Zorbax C8 là thích hợp).

Cột bảo vệ được nhồi silica gel thích hợp nằm giữa buồng tiêm và cột phân tích.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 262 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic tương ứng với vinblastin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa các pic tương ứng với vincristin và vinblastin ít nhất là 4 và tỷ số giữa tín hiệu và nhiễu đường nền của pic trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) ít nhất là 5.