

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (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

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (3).

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của $C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$ trong bromhexin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Long đờm.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN BROMHEXIN HYDROCLORID

Là viên nén chứa bromhexin hydroclorid.

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

Hàm lượng bromhexin hydroclorid, $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Trong phần Độ đồng đều hàm lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 350 nm có các hấp thụ cực đại ở khoảng 249 nm và 310 nm.

B. Thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử trong phần Định lượng phải tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký: Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg bromhexin hydroclorid vào bình định mức 20 ml, thêm 15 ml methanol (TT), lắc siêu âm để hòa tan bromhexin hydroclorid. Pha loãng bằng methanol (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hút chính xác 1,0 ml dung dịch thử vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng methanol (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy của máy sao cho chiều cao của pic chính tương ứng với 20 % của thang đo.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử trong khoảng thời gian gấp ba lần thời gian lưu của pic bromhexin hydroclorid. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Nghiền 1 viên trong cối với ethanol 96 % (TT), dùng cùng dung môi chuyển vào bình định mức 50 ml, làm ấm trên cách thủy 15 min, thỉnh thoảng lắc, để nguội, pha loãng với ethanol 96 % (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, loại bỏ dịch lọc đầu, pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml với ethanol 96 % (TT). Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng 249 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là ethanol 96 % (TT).

Tính hàm lượng bromhexin hydroclorid, $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$, trong viên theo A (1 %, 1 cm), lấy 270 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 249 nm.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký: Thực hiện như mô tả trong phần Định lượng với thể tích tiêm là 50 μ l.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 16 mg bromhexin hydroclorid chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 4 ml ethanol (TT), lắc để hòa tan, pha loãng với nước vừa đủ đến vạch, lắc đều. Pha loãng dung dịch với nước để thu được dung dịch có nồng độ tương đương nồng độ của dung dịch thử.

Tính lượng bromhexin hydroclorid, $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$ của bromhexin hydroclorid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng bromhexin hydroclorid, $C_{14}H_{20}Br_2N_2.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 1,0 g kali dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,5 M (TT), pha loãng với nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động: Dung dịch đệm phosphat - acetonitril (20 : 80). Có thể điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

BUPIVACAIN HYDROCLORID

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 12,5 mg bromhexin hydroclorid vào bình định mức 25 ml, thêm 20 ml *methanol* (TT), lắc siêu âm để bromhexin hydroclorid hòa tan hết. Pha loãng bằng *methanol* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng bromhexin hydroclorid chuẩn trong *methanol* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ bromhexin hydroclorid khoảng 0,5 mg/ml.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt tại bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, độ phân giải giữa pic bromhexin hydroclorid và pic tạp liền kề (nếu có) không nhỏ hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic bromhexin hydroclorid giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng bromhexin hydroclorid, $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{20}Br_2N_2 \cdot HCl$ của bromhexin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

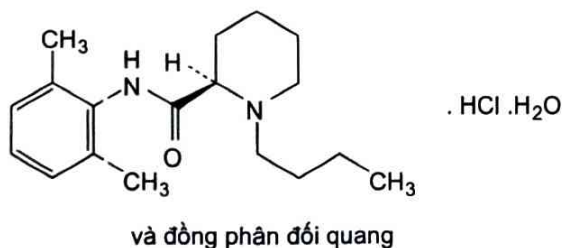
Loại thuốc

Long đờm, tiêu chất nhầy.

Hàm lượng thường dùng

8 mg.

BUPIVACAIN HYDROCLORID



$C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$

P.t.l: 342,9

Bupivacain hydroclorid là (2*RS*)-1-butyl-*N*-(2,6-dimethylphenyl)piperidin-2-carboxamid hydroclorid monohydrat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, hoặc tinh thể không màu. Tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D, E.

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 bupivacain hydroclorid chuẩn.

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Amoniac - methanol* (0,1 : 100).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg bupivacain hydroclorid chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 10 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí, sau đó phun lên bản mỏng *thuốc thử kali iodobismuthat loãng* (TT). Vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *nước*, thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT) và chiết 2 lần, mỗi lần với 15 ml *1,1-dimethylethyl methyl ether* (TT). Để tách lớp, gạn lấy lớp trên và gộp các lớp trên lại, làm khan bằng *natri sulfat khan* (TT), lọc. Bốc hơi dịch lọc đến cạn, kết tinh lại cần thu được bằng *ethanol* 90 % (TT) và sấy khô dưới áp suất giảm. Tinh thể thu được nóng chảy ở 105 °C đến 108 °C (Phụ lục 6.7).

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

E. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử Góc quay cực.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd* (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,01 N (CĐ) vào 10 ml dung dịch S, dung dịch thu được có pH không nhỏ hơn 4,7. Thêm tiếp 0,4 ml *dung dịch acid hydrocloric* 0,01 N (CĐ), dung dịch thu được có pH không lớn hơn 4,7.

Góc quay cực

Từ -0,10° đến + 0,10° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.