

griseofulvin khoảng 0,6) và diện tích pic của chuẩn nội (R_1). Tính tỷ số như trên đối với dehydrogriseofulvin (pic có thời gian lưu tương đối so với griseofulvin khoảng 1,4) được R_2 . Giá trị R_1/R_s phải không lớn hơn 0,6 và giá trị R_2/R_s phải không lớn hơn 0,15.

Tạp chất tan trong ether dầu hỏa

Không được quá 0,2 %.

Lắc 1,0 g chế phẩm với 20 ml ether dầu hỏa (TT). Đun sôi hồi lưu trong 10 min. Làm nguội, lọc, rửa phễu lọc ba lần, mỗi lần với 15 ml ether dầu hỏa (TT). Gộp dịch lọc và các dịch rửa, bay hơi trên cách thủy tới khô. Sấy cân ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h. Khối lượng của cặn không được lớn hơn 2 mg.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,0 g; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 80,0 mg chế phẩm trong ethanol (TT) và pha loãng thành 200,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với ethanol (TT). Đo độ hấp thụ tại cực đại 291 nm (Phụ lục 4.1). Tính hàm lượng $C_{17}H_{17}ClO_6$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 686 là giá trị A (1 %, 1 cm) tại bước sóng 291 nm.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chống nấm.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN GRISEOFULVIN

Là viên nén chứa griseofulvin.

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 griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc kỹ một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với 125 mg griseofulvin với 20 ml cloroform (TT), thêm 1 g natri sulfat khan (TT), lắc đều và lọc. Bốc hơi dịch lọc đến khô và sấy ở áp suất giảm không quá 0,7 kPa trong 1 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của griseofulvin.

B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 80 mg griseofulvin với 150 ml ethanol 96 % (TT) trong 20 min. Pha loãng với

ethanol 96 % (TT) đến vừa đủ 200 ml và lọc. Pha loãng tiếp 2 ml dịch lọc thành 100 ml với ethanol 96 % (TT). Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ 240 nm đến 400 nm phải có hai cực đại hấp thụ ở 291 nm, 325 nm và một vai ở 250 nm.

C. Hòa tan 5 mg bột viên trong 1 ml acid sulfuric đậm đặc (TT) và thêm 5 mg kali dicromat (TT) đã được nghiền mịn, xuất hiện màu đỏ.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml dung dịch natri lauryl sulfat 1,5 %.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan chế phẩm, lọc (bỏ dịch lọc đầu). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được ở bước sóng cực đại 291 nm, pha loãng dịch lọc (nếu cần) bằng methanol 80 %. Tính lượng griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$, được hòa tan từ viên theo A (1 %, 1 cm). Lấy 725 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 291 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Hòa tan 50 mg 9,10-diphenylanthracen (chuẩn nội) trong cloroform (TT) vừa đủ 50 ml (Dung dịch A).

Dung dịch (1): Hòa tan 5 mg griseofulvin đối chiếu trong cloroform (TT), thêm 2 ml dung dịch A và cloroform (TT) vừa đủ 200 ml. Bốc hơi 20 ml dung dịch này còn khoảng 1 ml.

Dung dịch (2): Thêm 60 ml cloroform (TT) vào một lượng bột viên tương ứng với 50 mg griseofulvin, vừa đun vừa lắc ở 60 °C trong 20 min, làm nguội và pha loãng thành 100 ml bằng cloroform (TT). Ly tâm và bốc hơi 20 ml lớp chất lỏng trong ở trên còn khoảng 1 ml.

Dung dịch (3): Chuẩn bị như dung dịch (2) nhưng thêm 1 ml dung dịch A trước khi pha loãng thành 100 ml bằng cloroform (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh (1 m × 4 mm) được nhồi chất mang diatomit đã được rửa bằng acid và silan hóa tẩm 1 % (kl/kl) pha tinh cyanopropylmethyl phenyl methyl silicon (OV-225 là thích hợp).

Khí mang là nitrogen dùng cho sắc ký với tốc độ dòng 50 ml/min đến 60 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ cột 250 °C, nhiệt độ buồng tiêm 270 °C và nhiệt độ detector 300 °C.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch (3), nếu có xuất hiện các pic tương ứng với dechlorogriseofulvin (thời gian lưu bằng khoảng 0,6 lần thời gian lưu của griseofulvin) và/

hoặc pic tương ứng với dehydrogriseofulvin (thời gian lưu bằng khoảng 1,4 lần thời gian lưu của griseofulvin) thì tỷ số giữa diện tích của pic tương ứng với dechlorogriseofulvin và pic tương ứng với dehydrogriseofulvin trên diện tích pic chất chuẩn nội lần lượt phải không quá 0,6 lần và 0,15 lần tỷ số giữa diện tích của pic griseofulvin trên diện tích pic chất chuẩn nội trên sắc ký đồ thu được của dung dịch (1).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn một hỗn hợp gồm 57 thể tích *dung dịch kali dihydrophosphat 0,05 M (TT)*, 38 thể tích *acetonitril (TT)* và 5 thể tích *methanol (TT)*. Điều chỉnh pH của hỗn hợp đến $3,7 \pm 0,2$ bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung dịch chuẩn nội: Chuẩn bị một dung dịch diazepam trong *ethanol (TT)* có nồng độ 0,7 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên. Nghiền viên thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg griseofulvin, chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 70 ml *ethanol (TT)*, lắc siêu âm 30 min, để nguội về nhiệt độ phòng. Thêm *ethanol (TT)* đến định mức và trộn đều. Lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc thu được cho vào bình định mức 50 ml, thêm chính xác 5,0 ml dung dịch chuẩn nội rồi pha loãng với *ethanol (TT)* đến định mức và trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị tương tự như dung dịch thử, nhưng thay bột viên bằng một lượng cân chính xác khoảng 100 mg griseofulvin chuẩn.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) có chứa pha tĩnh C (5 μm hoặc 10 μm) (cột Lichrosorb RP18 là thích hợp).

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn theo chỉ dẫn trong phần cách tiến hành ở dưới đây. Hiệu lực cột xác định trên pic chính griseofulvin không ít hơn 800 đĩa lý thuyết. Độ phân giải giữa các pic của griseofulvin và diazepam phải lớn hơn 1,5.

Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng griseofulvin, $C_{17}H_{17}ClO_6$, trong viên từ tỷ số giữa diện tích pic griseofulvin trên diện tích pic diazepam thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn và tỷ số giữa diện tích pic griseofulvin trên diện tích pic diazepam thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, và hàm lượng $C_{17}H_{17}ClO_6$ của griseofulvin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

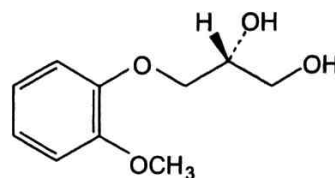
Loại thuốc

Thuốc chống nấm.

Hàm lượng thường dùng

0,1 g; 0,25 g.

GUAIFENESIN



và đồng phân đối quang

$C_{10}H_{14}O_4$

P.t.l: 198,2

Guaifenesin là (2RS)-3-(2-methoxyphenoxy)propan-1,2-diol, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{10}H_{14}O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, hơi tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

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

B. Điểm chảy: Từ 79 °C đến 83 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Metylen clorid - propanol (20 : 80).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 30 mg guaifenesin chuẩn trong 10 ml *methanol (TT)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 30 mg chế phẩm trong 10 ml *methanol (TT)*.

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 hơn 2/3 bản mỏng, để khô bản mỏng ngoài không khí. Phun lên bản mỏng hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch kali fericyanid 1 %*, *dung dịch sắt (III) clorid 20 %* và *ethanol 96 % (TT)*.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

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), đun nóng nhẹ nếu cần và pha loãng đến 50 ml với cùng dung môi.

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

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,05 ml *dung dịch phenolphthalein (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CD)* để làm thay đổi màu của chỉ thị không quá 0,1 ml.

Thêm 0,15 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Lượng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD)* để làm chuyển màu của chỉ thị sang màu đỏ không quá 0,1 ml.