

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Pha động C (% tt/tt)
0 - 5	85	5	10
5 - 12	85 → 60	5	10 → 35
12 - 20	60	5	35
20 - 24	60 → 40	5 → 20	35 → 40
24 - 27	40	20	40
27 - 32	40 → 85	20 → 5	40 → 10

Thời gian lưu tương đối so với papaverin (thời gian lưu khoảng 24 min): Tạp chất E khoảng 0,7; tạp chất C khoảng 0,75; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất F khoảng 1,1; tạp chất D khoảng 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của papaverin ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất A là 6,2; tạp chất C là 2,7; tạp chất D là 0,5.

Tạp chất bất kỳ: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (3S)-6,7-dimethoxy-3-[(5R)-4-methoxy-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-yl] isobenzofuran-1(3H)-on (noscipin).

Tạp chất B: (RS)-(3,4-dimethoxyphenyl)(6,7-dimethoxyisoquinolin-1-yl)methanol (papaverinol).

Tạp chất C: 1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin (dihydropapaverin).

Tạp chất D: (3,4-dimethoxyphenyl)(6,7-dimethoxyisoquinolin-1-yl)methanon (papaveraldin).

Tạp chất E: (1RS)-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (tetrahydropapaverin).

Tạp chất F: 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]acetamid.

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 lượng chế phẩm đã làm khô ở phép thử Mất khối lượng do làm khô.

Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5,0 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CD) và 50 ml ethanol 96 %

(TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

Độc thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CD) tương đương với 37,59 mg $C_{20}H_{22}ClNO_4$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Ức chế phosphodiesterase; giãn cơ trơn, chống co thắt.

Chế phẩm

Viên nén, nang tác dụng kéo dài, thuốc tiêm.

VIÊN NÉN PAPAVERIN HYDROCLORID

Là viên nén chứa papaverin 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 papaverin hydroclorid, $C_{20}H_{21}NO_4.HCl$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Cân một lượng bột chế phẩm tương ứng với khoảng 30 mg papaverin hydroclorid, thêm 10 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Cho vào bình chiết và chiết bằng 10 ml cloroform (TT), lọc qua giấy lọc để thu lớp cloroform, bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến khô và sấy cặn ở 105 °C trong 2 h. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của papaverin hydroclorid.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng tới nồng độ thích hợp bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 250 nm. So sánh với dung dịch papaverin hydroclorid chuẩn có nồng độ tương đương pha trong cùng một dung môi.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng papaverin hydroclorid, $C_{20}H_{21}NO_4.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 30 mg papaverin hydroclorid chuyển vào một bình nón có nút mài, thêm vào khoảng 100 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT), lắc bằng máy lắc trong 15 min.

Lọc hỗn hợp vào bình định mức 200 ml, thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đến định mức. Hút 3,0 ml *dung dịch* này cho vào một bình chiết, thêm 10 ml *nước* và kiểm hóa bằng *dung dịch amoniac 6 M (TT)*. Chiết alkaloid 5 lần, mỗi lần bằng 5 ml *cloroform (TT)* và bốc hơi *dịch chiết* gộp đến khô. Hòa tan cặn trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* đến vừa đủ 100,0 ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của *dung dịch* thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 251 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Song song tiến hành với *dung dịch papaverin hydroclorid* chuẩn có nồng độ khoảng 4,5 µg/ml. Tính hàm lượng papaverin hydroclorid, $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$, có trong viên dựa vào độ hấp thụ của *dung dịch* thử, *dung dịch* chuẩn và hàm lượng $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ trong papaverin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Đựng trong lọ kín, tránh ánh sáng.

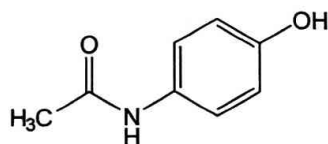
Loại thuốc

Thuốc chống co thắt.

Hàm lượng thường dùng

40 mg.

PARACETAMOL



$C_8H_9NO_2$

P.t.l: 151,2

Paracetamol là *N*-(4-hydroxyphenyl) acetamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_8H_9NO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, không mùi. Hơi tan trong nước, rất khó tan trong cloroform, ether, methylen clorid, dễ tan trong *dung dịch* kiềm, ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

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 paracetamol chuẩn.
B. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng *dung môi*. Lấy 1,0 ml *dung dịch*, thêm 0,5 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, thêm *methanol (TT)* thành 100,0 ml. Bảo quản *dung dịch* này tránh ánh sáng và đem đo ngay độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng cực đại 249 nm. A(1 %, 1 cm) phải trong khoảng 860 đến 980.

C. Điểm chảy (Phụ lục 6.7): Từ 168 °C đến 172 °C

D. Đun nóng 0,1 g chế phẩm trong 1 ml *acid hydrocloric (TT)* trong 3 min, thêm 1 ml *nước*, làm lạnh trong đá, không có tủa tạo thành. Thêm 0,05 ml *dung dịch kali dicromat 0,49 %*, xuất hiện màu tím và không chuyển sang màu đỏ.

E. Chế phẩm phải cho phản ứng của nhóm acetyl (Phụ lục 8.1). Thực hiện phản ứng bằng cách đun trực tiếp trên lửa.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các *dung dịch* được chuẩn bị ngay khi tiến hành thử nghiệm.

Pha động: Hỗn hợp gồm 375 thể tích *dung dịch dinatri hydrophosphat 1,79 %*, 375 thể tích *dung dịch natri dihydrophosphat 0,78 %* và 250 thể tích *methanol (TT)* có chứa 0,46 % của *dung dịch tetrabutylamoni hydroxid 40 %*.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 2,5 ml *methanol (TT)* có chứa 0,46 % *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 40 %* và pha loãng thành 10,0 ml với hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch dinatri hydrophosphat 1,79 %* và *dung dịch natri dihydrophosphat 0,78 %*.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml *dung dịch* thử thành 50,0 ml bằng *pha động*. Pha loãng 5,0 ml *dung dịch* thu được thành 100,0 ml với *pha động*.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml *dung dịch* đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng *pha động*.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg 4-aminophenol (TT), 5 mg paracetamol chuẩn và 5,0 mg cloroacetanilid (TT) trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 20,0 ml với cùng *dung môi*. Pha loãng 1,0 ml *dung dịch* thu được thành 250,0 ml với *pha động*.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 20,0 mg 4-nitrophenol (TT) trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng *dung môi*. Pha loãng 1,0 ml *dung dịch* thu được thành 20,0 ml bằng *pha động*.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 12 lần thời gian lưu của pic paracetamol.

Thời gian lưu tương đối so paracetamol (thời gian lưu khoảng 4 min): Tạp chất K khoảng 0,8; tạp chất F khoảng 3; tạp chất J khoảng 7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của *dung dịch* đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất K và pic của paracetamol ít nhất là 4; tỷ lệ giữa tín hiệu và nhiễu cho pic của tạp chất J ít nhất là 50.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của *dung dịch* thử:

Tạp chất J: Diện tích pic tạp chất J không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của *dung dịch* đối chiếu (3) (10 phần triệu).