

thiết bị thích hợp để đảm bảo mặt phẳng đặt chai ngang hoàn toàn. Đặt chai bằng nút cao su và để yên trong $17 \text{ h} \pm 1 \text{ h}$.

Lấy các chai mẫu từ bể điều nhiệt và nhanh chóng lau nước bám bên ngoài chai. Đặt chai vào giữa máy đo độ bền gel và điều chỉnh sao cho piston tiếp xúc với bề mặt gel càng gần điểm trung tâm càng tốt và đo.

Sắt

Không được quá 30 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4).

Dung dịch thử: Cân 5,0 g chế phẩm vào bình nón nút mài, thêm 10 ml *acid hydrochloric* (TT). Đậy nút, đun cách thủy ở 75°C đến 80°C trong 2 h. Để nguội, pha loãng dung dịch trong bình với nước thành 100,0 g.

Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị dãy dung dịch đối chiếu từ dung dịch sắt mẫu 8 phần triệu Fe (TT), pha loãng bằng nước.

Bước sóng: 248,3 nm.

Crom

Không được quá 10 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch thử trong phép thử "Sắt".

Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị dãy dung dịch đối chiếu từ dung dịch crom mẫu 100 phần triệu Cr (TT), pha loãng bằng nước.

Bước sóng: 357,9 nm.

Kẽm

Không được quá 30 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch thử trong phép thử "Sắt".

Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị dãy dung dịch đối chiếu từ dung dịch kẽm mẫu 10 phần triệu Zn (TT) pha loãng với nước.

Bước sóng: 213,9 nm.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 15,0 %, (Phụ lục 9.6).

(5,000 g; 105°C ; 16 h).

Giới hạn nhiễm vi sinh vật

Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không được quá 10^3 CFU/g.

Tổng số nấm: Không được quá 10^2 CFU/g.

Xác định bằng phương pháp đĩa thạch (Phụ lục 13.6).

Chế phẩm phải không có *Escherichia coli* và *Salmonella* (Phụ lục 13.6).

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh nóng và ẩm.

Ghi nhãn

Nhãn phải ghi rõ độ bền gel hoặc không phải dạng tạo gel.

VỎ NANG CỨNG GELATIN

Vỏ nang cứng gelatin (vỏ nang) là vỏ đựng thuốc có tác dụng phân liều, bảo vệ dược chất, được coi như một thành phần của dạng thuốc.

Vỏ nang thường chứa các dạng thuốc rắn (như bột, cốm, vi nang, pellet, viên nén mini...). Sau khi uống, vỏ nang tan rã trong dịch tiêu hóa giải phóng dược chất. Vỏ nang cứng có thể được xử lý để giải phóng dược chất ở ruột.

Thành phần chính của vỏ nang cứng là gelatin, nước; ngoài ra là các chất phụ gia khác (như chất hóa dẻo, chất làm đục, chất tạo màu, chất sát khuẩn...). Các thành phần của vỏ nang phải đạt tiêu chuẩn dược dụng và tiêu chuẩn của nhà sản xuất, phải tránh tương tác với dược chất đóng trong nang trong quá trình bảo quản.

Mô tả

Vỏ nang gồm hai phần hình trụ lồng khít vào nhau (nắp và thân), mỗi phần có một đầu đáy tròn kín và một đầu hở. Hai phần có màu hoặc không màu; nếu có màu thì màu có thể đồng nhất hoặc màu khác nhau; trong suốt hoặc đục một phần hay toàn bộ nang; có in hoặc không in chữ hoặc dấu hiệu trên bề mặt vỏ nang. Phần nắp và thân phải lồng khít vào nhau và duy trì độ đóng kín.

Tính chất

Vỏ nang nhẵn; đồng nhất về màu sắc, hình dạng và kích thước.

Mùi

Lấy 100 vỏ nang cho vào một lọ kín để 24 h ở nhiệt độ từ 30°C đến 40°C , không được xuất hiện mùi lạ.

Kích thước của vỏ nang

Kích thước vỏ nang có khuynh hướng thay đổi theo hàm lượng ẩm, điều kiện bảo quản và tiếp xúc với môi trường. Thành phần hóa học của vỏ nang cũng ảnh hưởng ở một mức độ nhất định tới kích thước khi tiếp xúc với nhiệt và ẩm.

Kích thước (đường kính ngoài, chiều dài, bề dày thành kép) của vỏ nang (đối với vỏ nang quy định kích cỡ từ số 0 đến số 4 tại Bảng 4) được quy định tại Bảng 1, 2 và 3 dưới đây. Các phép đo kiểm tra được thực hiện ở nhiệt độ từ 20°C đến 25°C và độ ẩm tương đối trong khoảng 45 % đến 50 %.

Bảng 1 - Đường kính ngoài

Kích cỡ	Nắp (mm)	Thân (mm)
0	7,57 - 7,69	7,26 - 7,38
1	6,85 - 6,97	6,56 - 6,68
2	6,28 - 6,40	6,01 - 6,13
3	5,75 - 5,87	5,50 - 5,62
4	5,25 - 5,37	5,00 - 5,12

Ghi chú: Đo ở vị trí cách 3 mm từ đầu cắt của vỏ nang.

Bảng 2 - Chiều dài

Kích cỡ	Nắp (mm)	Thân (mm)
0	10,68 - 11,68	18,22 - 19,22
1	9,51 - 10,51	16,22 - 17,22
2	8,67 - 9,67	14,84 - 15,84
3	7,73 - 8,73	12,98 - 13,98
4	6,97 - 7,97	11,84 - 12,84

Bảng 3 - Bề dày thành kép

Kích cỡ	Nắp (mm)	Thân (mm)
0	0,187 - 0,223	0,177 - 0,213
1	0,182 - 0,218	0,175 - 0,211
2	0,180 - 0,216	0,173 - 0,209
3	0,178 - 0,214	0,170 - 0,206
4	0,176 - 0,212	0,164 - 0,200

Ghi chú: Đo ở vị trí cách 3 mm từ đầu cắt của vỏ nang.

Khối lượng trung bình

Vỏ nang có nhiều loại với kích cỡ khác nhau. Kích cỡ vỏ nang được quy định theo số trong Bảng 4, có ký hiệu từ số 0 đến số 4, đó là các kích cỡ vỏ nang thông dụng. Những quy định đối với vỏ nang có kích cỡ khác có thể theo sự thỏa thuận của nhà sản xuất vỏ nang và người sử dụng vỏ nang, được sự đồng ý của cơ quan có thẩm quyền.

Tiến hành: Cân 100 vỏ nang và xác định khối lượng trung bình của một vỏ nang. Kết quả được đánh giá dựa vào Bảng 4.

Bảng 4 - Khối lượng trung bình của vỏ nang

Vỏ nang số (Kích cỡ)	Khối lượng danh định của vỏ nang (mg)	Giới hạn cho phép (%)
0	96	± 10
1	76	± 10
2	63	± 10
3	50	± 10
4	40	± 10

Chú ý: Để đảm bảo chất lượng của vỏ nang không bị ảnh hưởng bởi nhiệt độ và độ ẩm, đặt vỏ nang trong điều kiện nhiệt độ $25 \pm 2^\circ\text{C}$ và độ ẩm $50 \pm 5\%$ ít nhất 12 h trước khi tiến hành phép thử Khối lượng trung bình.

Định tính

Đun sôi một vỏ nang trong 20 ml nước, để nguội và ly tâm. Lấy dịch lỏng phía trên (dung dịch A) để thử các phản ứng sau:
A. Thêm 1 ml dung dịch acid picric bão hòa (TT) vào 5 ml dung dịch A, xuất hiện tủa màu vàng chanh.
B. Thêm 1 ml dung dịch tanin 5 % (TT) vào 5 ml dung dịch A, xuất hiện tủa.

pH

Dung dịch S: Hòa tan khoảng 1,0 g vỏ nang trong nước không có carbon dioxyl (TT) ở khoảng 55°C , pha loãng

thành 100 ml với cùng dung môi và giữ dung dịch ở nhiệt độ này để tiến hành phép thử.

Dung dịch S có pH từ 3,8 đến 7,6 (Phụ lục 6.2).

Độ rắn

Không được quá 15 min (Phụ lục 11.6). Dùng đĩa.

Lưu huỳnh dioxyd

Không được quá 200 phần triệu.

Dung dịch thử: Hòa tan 5,0 g vỏ nang trong 150 ml nước nóng trong bình cầu đáy tròn, cổ dài. Thêm 5 ml acid phosphoric (TT) và 1 g natri bicarbonat (TT), ngay lập tức nổi bình với ống ngưng (chú ý: Có thể giảm bọt bằng cách thêm một vài giọt chất chống tạo bọt thích hợp, ví dụ như dầu silicon). Tiến hành cất lấy 50 ml. Hứng dịch cất vào phía dưới bề mặt của 15 ml dung dịch iod 0,1 N (TT). Pha loãng dung dịch thu được với nước vừa đủ 100,0 ml. Bốc hơi trên cách thủy 50,0 ml dung dịch thu được, thỉnh thoảng thêm nước và tiếp tục bốc hơi cho đến khi dung dịch gần như không màu. Pha loãng dung dịch này với nước thành 40 ml, trung hòa bằng acid hydrochloric (TT), lọc nếu cần. Chuyển dung dịch thu được vào ống Nessler, thêm 2 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT).

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 10 ml dung dịch sulfat mẫu 1000 phần triệu SO_4 (TT) với nước thành 100,0 ml. Hút 7,5 ml dung dịch thu được chuyển vào ống Nessler, pha loãng với nước thành 40 ml, thêm 2 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT), trộn đều.

Tiến hành: Thêm vào mỗi ống chứa dung dịch thử và ống chứa dung dịch đối chiếu 5 ml dung dịch bari clorid 25 %, pha loãng với nước thành 50 ml, để yên 10 min và quan sát độ đục bằng cách nhìn từ trên xuống trên nền đen. Ống chứa dung dịch thử không được đục hơn ống chứa dung dịch đối chiếu.

Arsen

Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Cân chính xác 5,0 g vỏ nang, thêm 10 ml nước, để yên trong 1 h. Làm ẩm để hòa tan, thêm 10 ml acid hydrochloric (TT) và một lượng dung dịch brom (TT) hơi dư. Thêm 2 ml dung dịch acid hydrochloric thiếc hóa (TT), đun hồi lưu trên cách thủy sôi trong 1 h, để nguội. Dùng nước để chuyển dung dịch thu được sang bình định mức 100 ml, thêm nước tới vạch, lắc đều. Lấy 10 ml dung dịch tiến hành thử theo phương pháp A.

Cẩn sau khi nung

Không được quá 7,0 %.

Cân chính xác 5,0 g vỏ nang, thêm 1,5 g đến 2 g dầu parafin (để tránh mất mẫu do trương nở) và đốt đến khi không còn khói, nung ở nhiệt độ 550°C đến khối lượng không đổi.

Kim loại nặng

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy cẩn thu được trong phép thử "Cẩn sau khi nung". Thêm 2 ml acid hydrochloric (TT) và 0,5 ml acid nitric (TT),

bốc hơi trên cách thủy tới khô. Thêm 1 ml dung dịch acid hydrochloric 1 N (TT) và 15 ml nước vào cẩn thu được, làm ẩm trong vài min. Lọc và rửa bằng nước để thu được 100,0 ml dịch lọc. Pha loãng 20,0 ml dịch lọc thành 25,0 ml với nước.

Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chỉ mẫu 2 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 12,5 % đến 16,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g, 105 °C).

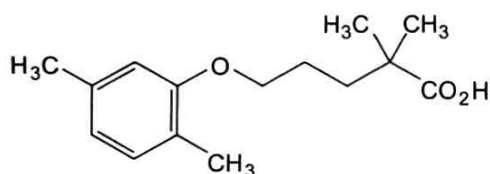
Giới hạn nhiễm vi sinh vật

Đạt yêu cầu về giới hạn nhiễm vi sinh vật (Phụ lục 13.6, phương pháp đĩa thạch).

Bảo quản

Vỏ nang bảo quản tránh ẩm, ở nhiệt độ không quá 30 °C.

GEMFIBROZIL



$C_{15}H_{22}O_3$

P.t.l: 250,3

Gemfibrozil là acid 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{15}H_{22}O_3$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh dạng sáp màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, rất tan trong methylen clorid, dễ tan trong ethanol và methanol.

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 gemfibrozil chuẩn.
B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ: 58 °C đến 61 °C (Phụ lục 6.7).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 0,49 g kali acetat (TT) trong 400 ml nước, điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid phosphoric (TT), thêm 600 ml acetonitril (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch gemfibrozil chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất C, D và E) trong acetonitril (TT) có nồng độ khoảng 0,1 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg 2,5-dimethylphenol (TT) (Tạp chất A) trong pha động A và pha loãng thành 10 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 276 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 5	100	0
5 - 20	100 → 0	0 → 100
20 - 25	0	100

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo gemfibrozil chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của các tạp chất C, D và E. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với gemfibrozil (thời gian lưu khoảng 7 min): Tạp chất A khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 1,3; tạp chất D khoảng 1,5; tạp chất E khoảng 1,7; tạp chất I khoảng 2,0; tạp chất H khoảng 2,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic gemfibrozil và pic tạp chất C ít nhất là 6,0; độ phân giải giữa pic của tạp chất D và pic của tạp chất E ít nhất là 2,0.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất A là 0,5; tạp chất D là 1,8; tạp chất E là 0,2; tạp chất H là 0,6.

Giới hạn:

Tạp chất E, I: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp chất A, D và H: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

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 (2) (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 (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 2,5-dimethylphenol (*p*-xylenol).