

## THUỐC NHỎ MŨI XYLOMETAZOLIN

Thuốc nhỏ mũi xylometazolin là dung dịch xylometazolin hydroclorid trong nước, có thể có thêm tá dược thích hợp. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc dùng tại mũi” (Phụ lục 1.15) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng xylometazolin hydroclorid**,  $C_{16}H_{24}N_2.HCl$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

### Định tính

A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic xylometazolin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Lấy một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 0,5 mg xylometazolin hydroclorid, thêm 0,2 ml *dung dịch natri nitroprusiat 5 % (TT)* và 0,1 ml *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)* và để yên trong 10 min. Thêm 1 ml *dung dịch natri hydrocarbonat 10 %*. Màu tím xuất hiện.

### pH

Từ 5,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Dung dịch đệm pH 2,7*: Hòa tan 2,5 g *amonit sulfat khan (TT)* trong 1000 ml *nước*. Điều chỉnh đến pH 2,7 bằng *dung dịch acid phosphoric 1 M*.

*Pha động*: *Dung dịch đệm pH 2,7 - acetonitril (65 : 35)*. Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

*Dung dịch chuẩn*: Cân chính xác khoảng 100 mg xylometazolin hydroclorid vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml *methanol (TT)*, lắc kỹ để hòa tan và pha loãng bằng *nước* đến vạch, lắc đều. Hút 5,0 ml dung dịch thu được vào bình định mức 20 ml, pha loãng bằng *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều.

*Dung dịch thử*: Dung dịch chế phẩm hoặc dung dịch pha loãng với *nước* để được dung dịch có nồng độ tương ứng với nồng độ của dung dịch chuẩn.

*Điều kiện sắc ký*:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

*Cách tiến hành*:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Hệ số đối xứng của pic xylometazolin hydroclorid không được lớn hơn 3,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trong 6 lần tiêm lặp lại không được quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng,  $C_{16}H_{24}N_2.HCl$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của xylometazolin hydroclorid trong dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{16}H_{24}N_2.HCl$  trong xylometazolin hydroclorid chuẩn.

### Bảo quản

Nơi mát, tránh ánh sáng.

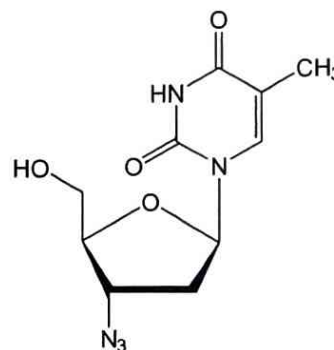
### Loại thuốc

Chống sung huyết mũi.

### Nồng độ thường dùng

0,05 % và 0,1 %.

## ZIDOVUDIN



$C_{10}H_{13}N_5O_4$

P.t.1: 267,2

Zidovudin là 1-(3-azido-2,3-dideoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4-(1*H*,3*H*)-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 %  $C_{10}H_{13}N_5O_4$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

Bột đa hình màu trắng hoặc hơi có ánh nâu. Hơi tan trong nước, tan trong ethanol khan, thực tế không tan trong heptan.

### 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 zidovudin chuẩn. Nếu phổ thu được từ dạng rắn có sự khác biệt, tiến hành hòa tan chế phẩm và chất chuẩn riêng rẽ trong một lượng tối thiểu *nước* sau đó bay hơi đến khô trong bình hút ẩm dưới áp suất giảm và có mặt của *diphosphor pentoxyd (TT)*. Ghi và so sánh phổ mới của các căn thu được.

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

### Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 50 ml *nước*, đun nóng nếu cần thiết. Dung dịch thu được không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu I (Phụ lục 9.2) và màu không đậm hơn màu mẫu VN<sub>5</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**Góc quay cực riêng**

+60,5° đến +63,0° tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong *ethanol khan* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi, đo ở 25 °C.

**Tạp chất liên quan**

A. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động A:* Dung dịch *amoni acetat* (TT) 0,2 % đã được điều chỉnh đến pH 6,8 bằng *acid acetic loãng* (TT).

*Pha động B:* *Acetonitril* (TT).

*Hỗn hợp dung môi:* *Acetonitril - methanol - dung dịch amoni acetat* 0,2 % đã được điều chỉnh đến pH 6,8 bằng *acid acetic loãng* (4 : 20 : 76).

*Dung dịch thử (1):* Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 ml bằng cùng dung môi.

*Dung dịch thử (2):* Pha loãng 10,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Hòa tan 2 mg *thymine* (TT) (tạp chất C) và 2 mg tạp chất B chuẩn của zidovudin trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Hòa tan 5 mg zidovudin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, G và H) trong dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 5,0 ml bằng cùng dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (3):* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (4):* Hòa tan 20,0 mg zidovudin chuẩn trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

*Dung dịch đối chiếu (5):* Hòa tan 1 mg tạp chất D chuẩn trong hỗn hợp *acetonitril - methanol - dung dịch amoni acetat* 0,2 % đã được điều chỉnh đến pH 6,8 bằng *acid acetic loãng* (4 : 40 : 56) và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi trên.

*Điều kiện sắc ký:*

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 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 - 3	95	5
3 - 18	95 → 85	5 → 15
18 - 28	85 → 30	15 → 70
28 - 43	30	70

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (2), (3) và (5).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo zidovudin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A, B, C, G và H. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) để xác định pic của tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với zidovudin (thời gian lưu khoảng 16 min) của tạp chất C khoảng 0,2; tạp chất A khoảng 0,5; tạp chất H khoảng 0,95; tạp chất B khoảng 1,05; tạp chất G khoảng 1,5; tạp chất D khoảng 2,0.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất H và pic zidovudin ít nhất là 2,0; độ phân giải giữa pic zidovudin và pic tạp chất B ít nhất là 2,0.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của zidovudin trong dung dịch đối chiếu (3). Nhân diện tích pic của tạp chất C với hệ số hiệu chỉnh là 0,6.

*Giới hạn:*

Tạp chất G: Không được quá 0,5 %.

Tạp chất A và C: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,15 %.

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng bằng hoặc dưới 0,05 %; bỏ qua pic của tạp chất D và những pic rửa giải sau tạp chất này.

*Ghi chú:*

Tạp chất A: 1-[(2*R*,5*S*)-5-(hydroxymethyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl]-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Tạp chất B: 1-(3-cloro-2,3-dideoxy-β-*D*-*erythro*-pentofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Tạp chất C: 5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (thymine).

Tạp chất D: Triphenylmethanol.

Tạp chất E: 1-(2-deoxy-β-*D*-*erythro*-pentofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (thymidine).

Tạp chất F: 1-(2-deoxy-β-*D*-*threo*-pentofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Tạp chất G: 1-[(2*R*,4*S*,5*S*)-4-azido-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl]-3-[(2*S*,3*S*,5*R*)-2-(hydroxymethyl)-5-(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)tetrahydrofuran-3-yl]-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.

Tạp chất H: Chưa rõ cấu trúc.

Tạp chất J: 1-[3-azido-2,3-dideoxy-5-*O*-(triphenylmethyl)-β-*D*-*erythro*-pentofuranosyl]-5-methylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (trityl zidovudin).

Tạp chất K: 1,1',1''-(methoxymethanetriyl)tribenzen (methyl trityl ether).

**B. Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).**

**Pha động:** Nước dùng cho sắc ký - acetonitril (TT<sub>1</sub>) (30 : 70).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 0,5 mg chế phẩm trong 10 ml acetonitril (TT<sub>1</sub>) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 5,0 mg tạp chất D chuẩn trong acetonitril (TT<sub>1</sub>) và pha loãng thành 10,0 ml bằng cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng pha động.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 50,0 ml bằng dung dịch thử.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

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

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 10 lần thời gian lưu của zidovudin.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với zidovudin (thời gian lưu khoảng 1,5 min) của tạp chất D khoảng 2,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic zidovudin và pic tạp chất D ít nhất là 5,0.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của tạp chất D trong dung dịch đối chiếu (2).

**Giới hạn:**

Từng tạp đơn: Không được quá 0,10 %.

Bò qua các tạp chất có hàm lượng bằng hoặc dưới 0,05 %.

Bò qua các pic rửa giải trước pic của tạp chất D.

Tổng tạp chất ở cả 2 phép thử A và B: Không được quá 1,0 %.

**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, pha động như mô tả ở phép thử A trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (4).

Tính hàm lượng phần trăm của zidovudin, C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic zidovudin trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (4) và hàm lượng của C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> trong zidovudin chuẩn.

**Bảo quản**

Tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Kháng virus.

**Chế phẩm**

Viên nén, nang, dung dịch uống.

**DUNG DỊCH UỐNG ZIDOVUDIN**

Là dung dịch thuốc uống chứa zidovudin trong dung môi thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu chung trong chuyên luận “Dung dịch thuốc” (Phụ lục 1.3) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng zidovudin,** C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

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

**Bản mỏng:** *Silicagel GF<sub>254</sub>*.

**Dung môi khai triển:** *Di chloromethan - methanol - acid acetic băng* (90 : 10 : 3).

**Dung dịch đối chiếu:** Pha dung dịch của zidovudin chuẩn trong *methanol* (TT) có nồng độ khoảng 1 mg/ml.

**Dung dịch thử:** Pha loãng một thể tích chế phẩm chứa 20 mg zidovudin thành 20 ml với *methanol* (TT). Lọc nếu cần.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu phải tương ứng về màu sắc, hình dạng và giá trị R<sub>f</sub>.

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 zidovudin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**pH** (Phụ lục 6.2)

Từ 3,0 đến 4,0.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và các điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

**Dung dịch thử:** Pha loãng chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có nồng độ zidovudin 0,2 mg/ml.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động.