

Giới hạn:

Diện tích pic tạp chất D đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Diện tích pic tạp chất B đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 1,2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,2 %).

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

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

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3,0 %).

Bỏ qua các pic có thời gian lưu tương đối so với acarbose nhỏ hơn 0,2 và các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch đệm phosphat - acetonitril (25 : 75).

Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 600 mg kali dihydrophosphat (TT) và 279 mg dinatri hydrophosphat khan (TT) trong nước và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg acarbose vào bình định mức 50 ml. Thêm nước, siêu âm để hòa tan và thêm nước đến vạch. Trộn đều và lọc.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 1 mg/ml acarbose chuẩn trong nước.

Dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Hòa tan 200 mg acarbose chuẩn trong bình định mức 10 ml bằng một lượng nhỏ nước, thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT). Trộn đều, để yên ở nhiệt độ phòng 1 h, thêm 1 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT), sau đó thêm nước đến vạch, trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh amino-propylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch kiểm tra tính phù hợp của hệ thống, thời gian

lưu tương đối của pic tạp chất A so với acarbose khoảng 0,9; tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất A so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm phân tách giữa pic tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất A so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm phân tách giữa pic tạp chất A và pic acarbose; số đĩa lý thuyết tính trên pic acarbose ít nhất là 2000.

Tính hàm lượng acarbose, $C_{25}H_{43}NO_{18}$, trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng của $C_{25}H_{43}NO_{18}$ trong acarbose chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, để nơi khô, mát, tránh ánh sáng.

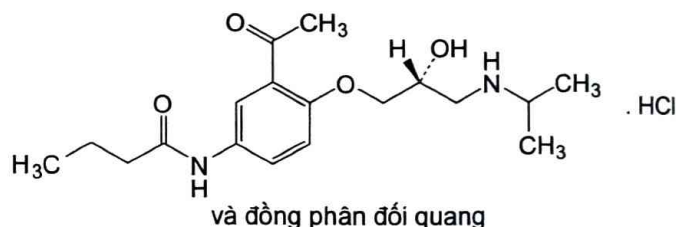
Loại thuốc

Điều trị đái tháo đường.

Hàm lượng thường dùng

50 mg, 100 mg.

ACEBUTOLOL HYDROCLORID



$C_{18}H_{28}N_2O_4 \cdot HCl$

P.t.l: 372,9

Acebutolol hydroclorid là *N*-[3-acetyl-4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]phenyl]butanamid hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{18}H_{29}ClN_2O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước và trong ethanol 96 %, rất khó tan trong acetone và trong methylen clorid.

Nhiệt độ nóng chảy khoảng 143 °C.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của acebutolol hydroclorid chuẩn. Chuẩn bị các mẫu dạng đĩa nén.

B. Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric (TT) 0,1 % (tt/tt) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được

thành 100,0 ml bằng dung dịch *acid hydrocloric* (TT) 0,1 % (tt/tt).

Đo phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 350 nm, dung dịch thử phải cho cực đại hấp thụ ở bước sóng 233 nm và 322 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng 233 nm phải từ 555 đến 605.

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: *Acid perchloric - methanol - nước* (5 : 395 : 600).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg acebutolol hydroclorid chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg pindolol chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Thêm 1 ml dung dịch thu được vào 1 ml dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng. Để khô bản mỏng 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 phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ rệt.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu đối chiếu VN₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd* (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. pH của dung dịch thu được phải từ 5,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Trộn đều 2,0 ml *acid phosphoric* (TT) và 3,0 ml *triethylamin* (TT), thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Pha động B: *Acetonitril - pha động A* (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động A và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan tạp chất I chuẩn của acebutolol có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Trộn 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) và 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5,0 mg tạp chất C chuẩn của acebutolol trong 10 ml *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 5,0 mg tạp chất B chuẩn của acebutolol trong 10,0 ml *acetonitril* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng pha động A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 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 - 2	98	2
2 - 30,5	98 → 10	2 → 90
30,5 - 41	10	90

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 I với pic của acebutolol ít nhất là 7,0.

Giới hạn:

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) (0,2 %).

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) (0,1 %).

Tạp chất I: Diện tích pic tạp chất I không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp đơn khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính thu được 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: *N*-[3-acetyl-4-[(2*RS*)-oxiran-2-ylmethoxy]phenyl]butanamid.

VIÊN NÉN ACEBUTOLOL

Tạp chất B: *N*-[3-acetyl-4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]phenyl]acetamid (diacetolol).
Tạp chất C: *N*-(3-acetyl-4-hydroxyphenyl)butanamid.
Tạp chất D: 1-[5-amino-2-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]phenyl]ethanon.
Tạp chất E: *N*-[4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]phenyl]butanamid.
Tạp chất F: *N*-[3-acetyl-4-[(2*RS*)-2,3-dihydroxypropoxy]phenyl]butanamid.
Tạp chất I: *N*-[3-acetyl-4-[(2*RS*)-3-(ethylamino)-2-hydroxypropoxy]phenyl]butanamid.
Tạp chất J: *N*-[3-acetyl-4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]phenyl]propanamid.
Tạp chất G: *N,N'*-[[[(1-methylethyl)imino]bis[(2-hydroxypropan-1,3-diyl)oxy(3-acetyl-1,4-phenylene)]]] dibutanamid (biamin).
Tạp chất H: *N,N'*-[(2-hydroxypropan-1,3-diyl)bis[oxy(3-acetyl-1,4-phenylene)]] dibutanamid.
Tạp chất K: *N*-[3-butanoyl-4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]phenyl]butanamid.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong nước, tiến hành thử theo phương pháp 5.
Pha loãng 10,0 ml dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) thành 20,0 ml bằng nước để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 3 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,300 g trong 50 ml ethanol 96 % (TT) và thêm ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.
1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 37,29 mg C₁₈H₂₈ClN₂O₄.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chẹn beta-adrenergic.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

VIÊN NÉN ACEBUTOLOL

Là viên nén chứa acebutolol hydroclorid.

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

Hàm lượng acebutolol, C₁₈H₂₈N₂O₄, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc. Pha loãng nếu cần bằng nước.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng acebutolol hydroclorid chuẩn, hòa tan trong nước để thu được dung dịch có nồng độ acebutolol tương đương với nồng độ acebutolol của dung dịch thử.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 232 nm (Phụ lục 4.1).

Tính lượng acebutolol, C₁₈H₂₈N₂O₄, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C₁₈H₂₈N₂O₄ trong acebutolol hydroclorid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng acebutolol, C₁₈H₂₈N₂O₄, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform - dimethylformamid - acid acetic băng (60 : 20 : 20).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,4 g acebutolol với 20 ml hỗn hợp đồng thể tích cloroform (TT) và methanol (TT) trong 2 min, ly tâm lấy dung dịch trong.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 3 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng hỗn hợp đồng thể tích cloroform (TT) và methanol (TT). Tiếp tục pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng hỗn hợp đồng thể tích cloroform (TT) và methanol (TT). Tiếp tục pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng cùng hỗn hợp dung môi.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí. Quan