

sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được có vết phụ nào đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %) và không được có quá 2 vết phụ đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Bỏ qua các vết trên vạch xuất phát.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Hòa tan 2,4 g *natri decanesulfonat* (TT) trong 1000 ml *nước*, chỉnh pH đến 3,5 bằng *acid acetic* băng (TT).

Pha động: *Methanol* - *dung dịch đệm* (60 : 40). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng chất chuẩn acebutolol hydroclorid và hòa tan trong *methanol* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,22 mg/ml (tương đương với nồng độ acebutolol khoảng 0,2 mg/ml).

Dung dịch thử: Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 200 mg acebutolol cho vào bình định mức 200 ml, thêm khoảng 180 ml *methanol* (TT), lắc trong 30 min. Thêm *methanol* (TT) đến định mức, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 25,0 ml bằng *methanol* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

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:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic chính không được lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng acebutolol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{28}N_2O_4$ trong acebutolol hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

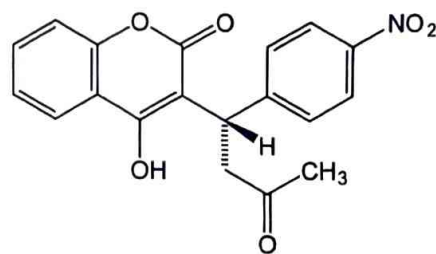
Loại thuốc

Chẹn beta-adrenergic.

Hàm lượng thường dùng

200 mg; 400 mg.

ACENOCOUMAROL



và đồng phân đối quang

$C_{19}H_{15}NO_6$

P.t.l.: 353,3

Acenocoumarol là (RS)-4-hydroxy-3-(1-p-nitrophenyl)-3-oxobutyl coumarin, phải chứa từ 98,5 % đến 100,5 % $C_{19}H_{15}NO_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột đa hình, gần như trắng cho tới màu vàng sẫm.

Thực tế không tan trong *nước* và ether, khó tan trong ethanol 96 %. Tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của acenocoumarol. Nếu phổ thu được của chế phẩm khác với phổ đối chiếu, hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *acetone* (TT) và thêm *nước* từng giọt một cho đến khi dung dịch trở nên đục. Đun nóng trên cách thủy cho đến khi dung dịch trong và để yên. Lọc, rửa tinh thể thu được bằng hỗn hợp đồng thể tích *acetone* (TT) và *nước*. Sấy khô ở 100 °C trong 30 min ở áp suất 2 kPa. Đo phổ cần thu được.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

A. Dung dịch 2,0 % chế phẩm trong *acetone* (TT) phải trong (Phụ lục 9.2).

B. Độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch 2,0 % chế phẩm trong *acetone* (TT), đo ở 460 nm trong cốc đo dày 4 cm, không được lớn hơn 0,12.

C. Dung dịch 2,0 % chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 M (TT) phải trong (Phụ lục 9.2), và có màu vàng.

Độ hấp thụ ánh sáng

Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch 0,001 % chế phẩm trong hỗn hợp *dung dịch acid hydrocloric* 1 M - *methanol* (1 : 9) ở cực đại hấp thụ 306 nm, từ 0,50 đến 0,54, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tạp chất liên quan

Không được quá 0,1 %.

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: *Diethylmethan - cyclohexan - acid acetic* băng (50 : 50 : 20).

Dung dịch thử: Dung dịch 2,0 % chế phẩm trong *aceton* (TT).
Dung dịch đối chiếu: Dung dịch 0,0020 % chế phẩm trong *aceton* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát ngay dưới ánh sáng tử ngoại ở 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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 1).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,6 g chế phẩm trong 50 ml *aceton* (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ), dùng dung dịch xanh bromothymol làm chỉ thị. Song song làm mẫu trắng.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 35,33 mg $C_{19}H_{15}NO_6$.

Loại thuốc

Chống đông máu.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN ACENOCOUMAROL

Là viên nén chứa acenocoumarol.

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 acenocoumarol, $C_{19}H_{15}NO_6$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Đun hồi lưu một lượng bột viên đã nghiền mịn có chứa 50 mg acenocoumarol với 30 ml *aceton* (TT) dưới sinh hàn ngược trong 5 min. Lọc và rửa cặn 2 lần, mỗi lần 10 ml *aceton* (TT). Gộp dịch lọc và dịch rửa, bốc hơi đến còn khoảng 5 ml, thêm từng giọt nước tới khi dung dịch trở nên đục. Làm nóng hỗn hợp trên cách thủy đến khi dung dịch trong và để yên. Lọc và rửa tinh thể với hỗn hợp đồng thể tích nước và *aceton* (TT), làm khô ở nhiệt độ 100 °C, áp suất 2 kPa trong 30 min. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của acenocoumarol.

B. Phổ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong mục Định lượng phải cho cực đại hấp thụ ở bước sóng 283 nm và 306 nm.

C. Làm nóng 25 mg cặn thu được trong phép thử A với 2,5 ml *acid acetic* băng (TT), 0,5 ml *acid hydrochloric* (TT) và 0,2 g bột kẽm (TT) trên cách thủy trong 5 min, để nguội và lọc. Thêm vào dịch lọc 0,05 ml dung dịch natri nitrit 10 % (TT) và thêm hỗn hợp trên vào hỗn hợp gồm 10 ml dung dịch 2-naphthol 1 % và 3 ml dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT). Tủa màu đỏ tươi tạo thành.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: *Acid acetic* băng - *cloroform* - *cyclohexan* (20 : 50 : 50).

Dung dịch thử: Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg acenocoumarol với 5 ml *aceton* (TT). Ly tâm và sử dụng dung dịch trong làm dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích bằng *aceton* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được khoảng 15 cm, để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát ngay bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử cũng không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Độ đồng đều hàm lượng (Phụ lục 11.2)

Áp dụng cho viên nén có hàm lượng acenocoumarol nhỏ hơn hoặc bằng 4 mg.

Nghiền mịn 1 viên nén, thêm 30 ml *methanol* (TT) và khuấy trong 30 min. Lọc qua phễu thủy tinh xốp và rửa cặn 3 lần, mỗi lần 15 ml *methanol* (TT). Gộp dịch lọc và dịch rửa, thêm 10 ml dung dịch *acid hydrochloric* 1 M (TT) và thêm *methanol* (TT) vừa đủ 100,0 ml. Tiếp tục pha loãng (nếu cần) bằng hỗn hợp dung môi được chuẩn bị bằng cách pha loãng 1 thể tích dung dịch *acid hydrochloric* 1 M (TT) thành 10 thể tích bằng *methanol* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,001 % acenocoumarol.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 306 nm, trong cốc đo dày 1 cm dùng hỗn hợp dung dịch *acid hydrochloric* 1 M - *methanol* (1 : 9) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng acenocoumarol, $C_{19}H_{15}NO_6$, trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được, lấy 521 là giá trị A (1 %, 1 cm) của acenocoumarol ở bước sóng cực đại 306 nm.

Định lượng

Cân 20 viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 1 mg acenocoumarol, thêm 30 ml *methanol* (TT) và khuấy trong 30 min. Lọc qua phễu thủy tinh xốp và rửa cặn 3 lần, mỗi lần 15 ml *methanol* (TT). Gộp dịch lọc và dịch rửa, thêm 10 ml dung dịch *acid hydrochloric* 1 M (TT) thêm *methanol* (TT) vừa đủ 100,0 ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 306 nm, trong cốc đo dày 1 cm,