

dùng hỗn hợp *dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol* (1 : 9) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng acenocoumarol, $C_{19}H_{15}NO_6$, trong chế phẩm 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.

Bảo quản

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

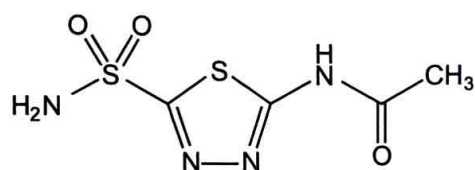
Loại thuốc

Chống đông máu.

Hàm lượng thường dùng

4 mg.

ACETAZOLAMID



$C_4H_6N_4O_3S_2$

P.t.l: 222,2

Acetazolamid là *N*-(5-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) acetamid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_4H_6N_4O_3S_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hay gần như trắng. Rất khó tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

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 acetazolamid chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm ở trạng thái rắn khác với phổ của chất chuẩn, hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong *ethanol 96 % (TT)*, bốc hơi đến khô, chuẩn bị các mẫu đo mới dưới dạng đĩa nén và ghi phổ.

B. Hòa tan 30,0 mg chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng dung môi. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)* (dung dịch A). Đo phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch A trong khoảng bước sóng từ 230 nm đến 260 nm, dung dịch có cực đại hấp thụ ở bước sóng 240 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng cực đại phải nằm trong khoảng từ 162 đến 176.

Pha loãng 25,0 ml dung dịch A thành 100,0 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)*. Đo phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước

sóng từ 260 nm đến 350 nm, dung dịch có cực đại hấp thụ ở bước sóng 292 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng cực đại phải nằm trong khoảng từ 570 đến 620.

C. Lấy khoảng 20 mg chế phẩm vào một ống nghiệm, thêm vào 4 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 0,2 g *kẽm bột (TT)*. Đặt ngay một miếng giấy tẩm *chì acetat (TT)* lên miệng ống nghiệm. Miếng giấy sẽ có màu đen ánh nâu.

D. Hòa tan khoảng 25 mg chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 0,1 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* và 5 ml *nước*. Thêm 0,1 ml *dung dịch đồng sulfat 10 % (TT)*. Tủa màu xanh ánh lục được tạo thành.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*. Dung dịch này không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu V_5 hoặc VN_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - *dung dịch kali dihydrophosphat 0,68 % (10 : 90)*.

Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong pha động, pha loãng thành 100,0 ml với pha động.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan acetazolamid chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B, C, D, E và F) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml pha động.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của acetazolamid.

Thời gian lưu tương đối so với acetazolamid (thời gian lưu khoảng 8 min) như sau: Tạp chất E khoảng 0,3; tạp chất D khoảng 0,4; tạp chất B khoảng 0,6; tạp chất C khoảng 1,4; tạp chất A khoảng 2,1; tạp chất F khoảng 2,6.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo acetazolamid chuẩn để đánh giá tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định các pic tạp chất A, B, C, D, E và F.

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 D và pic của tạp chất E ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất B là 2,3; tạp chất C là 2,6; tạp chất D là 1,6.

Tạp chất A, B, C, D, E, F, G: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất 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 6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,6 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: *N*-(5-cloro-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamid.

Tạp chất B: *N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamid.

Tạp chất C: *N*-(5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamid.

Tạp chất D: 5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-sulfonamid.

Tạp chất E: Acid 5-acetamido-1,3,4-thiadiazol-2-sulfonic.

Tạp chất F: *N*-[5-[(5-acetamido-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfonyl]sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acetamid.

Tạp chất G: 5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-thiol.

Sulfat

Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.4.14).

Thêm 20 ml *nước cất* vào 0,4 g chế phẩm và hòa tan bằng cách đun nóng tới sôi. Làm nguội trong khi vẫn lắc liên tục và lọc. Lấy 15 ml dịch lọc tiến hành thử.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 2,0 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb* (TT) 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).

Iro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 25 ml *dimethylformamid* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* trong *ethanol* (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* trong *ethanol* (CĐ) tương đương với 22,22 mg $C_4H_6N_4O_3S_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc điều trị glôcôm.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén.

VIÊN NÉN ACETAZOLAMID

Là viên nén chứa acetazolamid.

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 acetazolamid, $C_4H_6N_4O_3S_2$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g acetazolamid, thêm 50 ml *acetone* (TT), lắc kỹ, lọc. Thêm dần vào dịch lọc một lượng *n-hexan* (TT) vừa đủ để tạo tủa. Lọc lấy tủa, sấy tủa thu được ở 105 °C đến khô. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tủa thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của acetazolamid.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Propan-2-ol - ethyl acetat - amoniac (50 : 30 : 20). Dung môi pha ngay trước khi dùng, bão hòa bình sắc ký 1 h trước khi khai triển, vách bình sắc ký không bao giấy lọc.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg acetazolamid, thêm 10 ml hỗn hợp đồng thể tích *ethanol 96 %* (TT) và *ethyl acetat* (TT), lắc kỹ trong 20 min, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Hút chính xác 1 ml dung dịch thử, pha loãng với hỗn hợp dung môi trên vừa đủ 100 ml.

Cách tiến hành: Châm 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 và để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ, bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử cũng không được có màu đậm hơn màu của vết chính của dung dịch đối chiếu (1 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M* (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc, loại bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M* (TT) nếu cần. Đo độ hấp thụ của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại khoảng 265 nm, trong cốc đo dày 1 cm, song song đo độ hấp thụ của dung dịch chuẩn acetazolamid có cùng nồng độ trong *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M* (TT), dùng *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M* (TT) làm mẫu trắng. Tính lượng acetazolamid, $C_4H_6N_4O_3S_2$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_4H_6N_4O_3S_2$ trong acetazolamid chuẩn.