

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng acetazolamid, $C_4H_6N_4O_3S_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 4,1 g *natri acetat khan* (TT) trong 950 ml *nước*, thêm 20 ml *methanol* (TT), 30 ml *acetonitril* (TT) và trộn đều. Điều chỉnh đến pH $4,0 \pm 0,05$ bằng *acid acetic* bằng (TT).

Dung dịch chuẩn nội: Cân chính xác khoảng 100 mg sulfadiazin chuẩn và chuyển vào bình định mức 100 ml. Thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M* (TT) và lắc để hòa tan. Thêm *nước* vừa đủ đến định mức, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 25 mg acetazolamid chuẩn và chuyển vào bình định mức 25 ml. Thêm 2,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M* (TT) và lắc để hòa tan. Thêm *nước* vừa đủ đến định mức và lắc đều. Lấy 10,0 ml *dung dịch* thu được vào bình định mức 100 ml, thêm 10,0 ml *dung dịch chuẩn nội*, 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M* (TT) và thêm *nước* vừa đủ đến định mức, lắc đều.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 100 mg acetazolamid và chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M* (TT) và siêu âm trong 5 min. Để nguội, thêm *nước* đến vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc. Lấy 10,0 ml *dịch lọc* vào bình định mức 100 ml, thêm 10,0 ml *dung dịch chuẩn nội*, 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M* (TT) và thêm *nước* vừa đủ đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký:

Tiến hành sắc ký với *dung dịch chuẩn*, thời gian lưu tương đối của acetazolamid là khoảng 0,7 và của sulfadiazin là 1,0; độ phân giải giữa pic acetazolamid và pic sulfadiazin trên sắc ký đồ không nhỏ hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của tỷ số giữa diện tích pic acetazolamid và diện tích pic sulfadiazin từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,0 %.

Tiến hành sắc ký với *dung dịch chuẩn* và *dung dịch thử*.

Tính hàm lượng acetazolamid, $C_4H_6N_4O_3S_2$, trong mỗi viên dựa vào tỷ số giữa diện tích pic acetazolamid và diện tích pic sulfadiazin thu được trên sắc ký đồ của *dung dịch thử*, *dung dịch chuẩn* và hàm lượng $C_4H_6N_4O_3S_2$ trong acetazolamid chuẩn.

Bảo quản

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

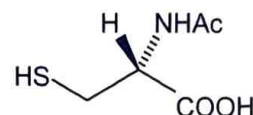
Loại thuốc

Thuốc điều trị glôcôm.

Hàm lượng thường dùng

125 mg, 250 mg.

ACETYLCYSTEIN



$C_5H_9NO_3S$

P.t.l: 163,2

Acetylcysteine là acid (2R)-2-(acetylamino)-3-sulfanylpentanoic, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_5H_9NO_3S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể không màu.

Đễ tan trong *nước* và trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong dicloromethan.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của acetylcysteine chuẩn. Chuẩn bị các mẫu đo bằng cách phân tán trong *kali bromid* (TT) dưới dạng đĩa nén.

B. Điểm chảy (Phụ lục 6.7): Từ 104 °C đến 110 °C.

C. Thêm 0,05 ml *dung dịch natri nitroprusiat 5 %* (TT) và 0,05 ml *amoniac đậm đặc* (TT) vào 0,5 ml *dung dịch S* (xem Độ trong và màu sắc của *dung dịch*). Sẽ xuất hiện màu tím thẫm.

D. Trong phần Tụ chất liên quan, thời gian lưu của pic chính trong sắc ký đồ thu được từ *dung dịch thử* (2) phải tương tự với pic chính trong sắc ký đồ thu được từ *dung dịch đối chiếu* (2).

E. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Góc quay cực riêng.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyl* (TT) và pha loãng thành 20 ml bằng cùng *dung môi*.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Thêm 8 ml *nước không có carbon dioxyl* (TT) vào 2 ml *dung dịch S* và lắc đều. pH của *dung dịch* thu được phải từ 2,0 đến 2,8 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +21,0° đến +27,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Trộn đều 1,25 g chế phẩm với 1 ml *dung dịch natri edetat 1 %* trong một bình định mức 25 ml. Thêm 7,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 4 % (TT)*, lắc kỹ để hòa tan. Pha loãng thành 25,0 ml bằng *dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT₂)*.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng, trừ dung dịch thử (3).

Pha động: Phối hợp 3 thể tích *acetonitril (TT)* và 97 thể tích *nước*; điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung dịch thử (1): Lắc 0,80 g chế phẩm trong 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng *nước*. Pha loãng tiếp 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch thử (3): Dùng dung dịch thử (1) sau khi pha ít nhất 1 h.

Dung dịch đối chiếu (1): Lắc một hỗn hợp gồm 4,0 mg acetylcystein chuẩn, 4,0 mg *L-cystin (TT)*, 4,0 mg *L-cystein (TT)*, 4,0 mg tạp chất C chuẩn của acetylcystein (*N,N'*-diacetyl-*L*-cystin), 4,0 mg tạp chất D chuẩn của acetylcystein (*N,S*-diacetyl-*L*-cystein) trong 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.

Dung dịch đối chiếu (2): Lắc 4,0 mg acetylcystein chuẩn trong 1 ml *dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng *nước*.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm). Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Khi tiến hành sắc ký theo các điều kiện trên, các chất sẽ có thời gian lưu như sau: *L-cystin* khoảng 2,2 min; *L-cystein* khoảng 2,4 min; acid 2-methyl-2-thiazolin-4-carboxylic [được tạo thành trong dung dịch thử (3)] khoảng 3,3 min; acetylcystein khoảng 6,4 min; tạp chất C khoảng 12 min; tạp chất D khoảng 14 min.

Phép thử chỉ có giá trị khi: Trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic *L-cystin* và pic *L-cystein* ít nhất là 1,5; độ phân giải giữa pic tạp chất C và pic tạp chất D ít nhất là 2,0.

Tiêm *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* làm mẫu trắng. Lần lượt tiến hành sắc ký 3 lần dung dịch đối chiếu (1), dung dịch đối chiếu (2) và các dung dịch thử. Ghi sắc ký đồ với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của acetylcystein (khoảng 30 min).

Từ sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1), tính hàm lượng phần trăm của các tạp chất đã biết và chưa biết theo các công thức sau:

$$\text{Tạp chất đã biết} = \frac{A_1 \times m_2 \times 100}{A_2 \times m_1}$$

$$\text{Tạp chất chưa biết} = \frac{A_3 \times m_3 \times 100}{A_4 \times m_1}$$

Trong đó:

A_1 là diện tích pic của từng tạp chất (*L-cystin*, *L-cystein*, tạp chất C và tạp chất D) trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1);

A_2 là diện tích pic của các tạp chất tương ứng (*L-cystin*, *L-cystein*, tạp chất C và tạp chất D) trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1);

A_3 là diện tích pic của từng tạp chất chưa biết trong sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1);

A_4 là diện tích pic của acetylcystein trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2);

m_1 là khối lượng chế phẩm trong dung dịch thử (1);

m_2 là khối lượng của mỗi tạp chất liên quan có trong dung dịch đối chiếu (1);

m_3 là khối lượng của acetylcystein trong dung dịch đối chiếu (2).

Giới hạn:

Hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất đã biết hoặc chưa biết không được quá 0,5 %.

Tổng hàm lượng phần trăm của cả tạp chất đã biết và chưa biết không được quá 0,5 %.

Bỏ qua tất cả các pic ứng với pic của dung môi, pic xuất hiện với thời gian lưu khoảng 3,3 min (tương ứng với pic của acid 2-methyl-2-thiazolin-4-carboxylic) và các pic có diện tích pic nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần so với pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2).

Kẽm

Không được quá 10 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 2).

Dung dịch thử: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric 0,001 M* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha các dung dịch đối chiếu bằng cách dùng *dung dịch kẽm mẫu 5 mg Zn/ml (TT)*, pha loãng bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,001 M*.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 213,8 nm, dùng đèn cathod rỗng kẽm làm nguồn bức xạ, ngọn lửa không khí - acetylen và hiệu chỉnh sự hấp thụ không đặc hiệu.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 2,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 2 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 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; sấy chân không; 70 °C; 3 h).

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,140 g chế phẩm trong 60 ml nước và thêm 10 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT). Sau khi làm mát trong nước đá, thêm 10 ml dung dịch kali iodid (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch iod 0,1 N (CD), dùng 1 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch iod 0,1 N (CD) tương đương với 16,32 mg $C_5H_9NO_3S$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giải độc quá liều paracetamol, thuốc tiêu chất nhày.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, thuốc bột, nang.

BỘT PHA HỖN DỊCH ACETYLCYSTEIN

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch hoặc dung dịch uống chứa acetylcystein. Có thể có thêm các tá dược tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định... phù hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng acetylcystein, $C_5H_9NO_3S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột thuốc khô toi, không bị ẩm, không vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính

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

B. Hòa tan một lượng chế phẩm chứa khoảng 1,0 g acetylcystein trong 20 ml nước. Lắc kỹ, lọc. Lấy 1 ml dịch lọc, thêm 0,1 ml dung dịch natri nitroprusiat 5 % (TT) và 0,1 ml amoniac đậm đặc (TT) sẽ xuất hiện màu đỏ tím đậm.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 75 °C; 4 h; trong chân không).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong

1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric đậm đặc (TT), lọc.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột thuốc đã nghiền mịn thu được ở phép thử Độ đồng đều khối lượng tương ứng khoảng 0,1 g acetylcystein vào bình định mức 100 ml, hòa tan và pha loãng với dung dịch natri metabisulfit 0,05 % đến định mức, lắc đều, lọc. Hút 10 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml, pha loãng với dung dịch natri metabisulfit 0,05 % đến định mức, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 0,1 g acetylcystein chuẩn vào bình định mức 100 ml, hòa tan bằng dung dịch natri metabisulfit 0,05 %, pha loãng với cùng dung môi đến định mức, lắc đều. Hút 10 ml dung dịch này vào bình định mức 100 ml, pha loãng với dung dịch natri metabisulfit 0,05 %, đến định mức, lắc đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tinh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 214 nm.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích 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 acetylcystein, $C_5H_9NO_3S$, có trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_5H_9NO_3S$ của acetylcystein chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc điều hòa sự tiết dịch của phế quản.

Hàm lượng thường dùng

200 mg.

NANG ACETYLCYSTEIN

Là nang cứng chứa acetylcystein.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận Thuốc nang (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng acetylcystein, $C_5H_9NO_3S$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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