

(TT) (nếu cần) để có nồng độ tương ứng với nồng độ của dung dịch chuẩn.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg theophyllin chuẩn vào bình định mức 100 ml, hòa tan và pha loãng bằng đệm phosphat chuẩn pH 7,0 (TT) đến vạch. Hút 1,0 ml dung dịch này vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng đệm phosphat chuẩn pH 7,0 (TT) đến vừa đủ.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 cm) được nhồi pha tĩnh silica được gắn với nhóm phenyl (5 µm) (Cột Apex phenyl là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 273 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

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

Tính lượng theophyllin, $C_7H_8N_4O_2$, được hòa tan dựa vào diện tích pic theophyllin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_7H_8N_4O_2$ của theophyllin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng theophyllin, $C_7H_8N_4O_2$, so với lượng được quy ra từ lượng aminophyllin ghi trên nhãn, được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Theophyllin: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 80 mg aminophyllin vào bình định mức 200 ml, thêm hỗn hợp 20 ml natri hydroxyd 0,1 M (TT) và 60 ml nước, lắc 10 min, pha loãng bằng nước vừa đủ đến vạch, lọc, bỏ 20 ml dung dịch đầu. Lấy 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 250 ml, pha loãng bằng dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT) vừa đủ đến vạch, lắc. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 275 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng theophyllin, $C_7H_8N_4O_2$, theo A (1 %, 1 cm), lấy 650 là giá trị A (1 %, 1 cm) của theophyllin ở cực đại 275 nm.

Ethylendiamin: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,3 g aminophyllin vào bình nón 100 ml, thêm 20 ml nước, lắc, đun nóng ở 50 °C trong 30 min, thêm 0,1 ml dung dịch lục bromocresol (TT₁). Chuẩn độ bằng dung dịch acid sulfuric 0,05 M (CE) cho đến khi xuất hiện màu xanh lục.

1 ml dung dịch acid sulfuric 0,05 M (CE) tương đương với 3,005 mg $C_2H_8N_2$.

Bảo quản

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

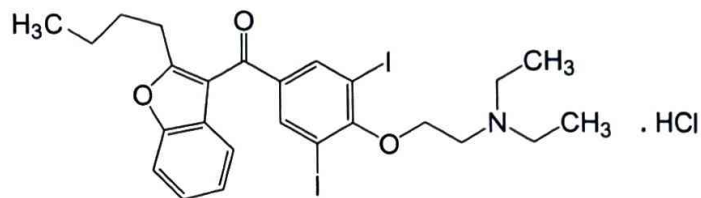
Loại thuốc

Thuốc trị hen suyễn.

Hàm lượng thường dùng

100 mg.

AMIODARON HYDROCLORID



$C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$

P.t.l.: 681,8

Amiodaron hydroclorid là (2-butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diiodophenyl] methanon hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột tinh thể mịn, trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong methylen clorid, tan trong methanol, hơi tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong nước.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hồng ngoại của amiodaron hydroclorid chuẩn.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VL₅ hay VN₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 3,2 đến 3,8 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) bằng cách đun ở 80 °C, để nguội và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Tạp chất H

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Acid formic khan - methanol - methylen clorid (5 : 10 : 85).

Pha các dung dịch ngay trước khi sử dụng và tránh ánh sáng.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm vào methylen clorid (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg (2-chloroethyl) diethylamin hydroclorid (Tạp chất H) trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với methylen clorid (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Trộn đều 2,0 ml dung dịch thử với 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 50 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1), 100 µl dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được

15 cm, để khô bản mỏng ngoài không khí. Phun lên bản mỏng lần lượt thuốc thử kali iodobismuthat (TT_I) và dung dịch hydrogen peroxyd loãng (TT). Quan sát ngay dưới ánh sáng ban ngày. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho thấy rõ vết tạp chất H. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, màu của vết có R_f tương ứng với tạp chất H không đậm hơn màu của vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,02 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch đệm pH 4,9 - methanol - acetonitril (30 : 30 : 40).

Dung dịch đệm pH 4,9: Thêm 3,0 ml acid acetic băng (TT) vào 800 ml nước, điều chỉnh đến pH 4,9 bằng dung dịch amoniac loãng (TT) và pha loãng thành 1000 ml với nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,125 g chế phẩm vào hỗn hợp đồng thể tích acetonitril (TT) và nước, pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 5 mg tạp chất D chuẩn của amiodaron, 5 mg tạp chất E chuẩn của amiodaron và 5,0 mg amiodaron hydroclorid chuẩn vào methanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với hỗn hợp đồng thể tích acetonitril (TT) và nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Triển khai sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của amiodaron.

Thời gian lưu tương đối so với amiodaron (thời gian lưu khoảng 24 min): tạp chất A khoảng 0,26; tạp chất D khoảng 0,29; tạp chất E khoảng 0,37; tạp chất B khoảng 0,49; tạp chất C khoảng 0,55; tạp chất G khoảng 0,62; tạp chất F khoảng 0,69.

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa các pic tương ứng với tạp chất D và tạp chất E ít nhất là 3,5.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của từng pic tạp chất A, B, C, D, E, F, G không được lớn hơn diện tích của pic amiodaron trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

Diện tích của các pic tạp đơn khác không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic amiodaron trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 2,5 lần diện tích của pic amiodaron trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần

diện tích pic amiodaron trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (2-butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(diethylamino)ethoxy]phenyl]methanon.

Tạp chất B: (2-butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(ethylamino)ethoxy]-3,5-diiodophenyl]methanon.

Tạp chất C: (2-butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3-iodophenyl]methanon.

Tạp chất D: (2-butylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodo-phenyl) methanon.

Tạp chất E: (2-butylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxyphenyl)methanon.

Tạp chất F: (2-butylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3-iodo-phenyl) methanon.

Tạp chất G: [2-[(1RS)-1-methoxybutyl]benzofuran-3-yl][4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diiodophenyl]methanon.

Tạp chất H: 2-cloro-N,N-diethylethanamin (2-clorotri-ethylamin, (2-cloroethyl)diethylamin).

Iodid

Không được quá 0,015 %.

Pha đồng thời dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Dung dịch A: Hòa tan 1,50 g chế phẩm trong 40 ml nước ở 80 °C và lắc cho đến khi tan hoàn toàn. Để nguội và pha loãng thành 50,0 ml với nước.

Dung dịch thử: Thêm 1,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) và 1,0 ml dung dịch kali iodat 0,05 M vào 15,0 ml dung dịch A. Pha loãng thành 20,0 ml với nước. Để yên trong chỗ tối khoảng 4 h.

Dung dịch đối chiếu: Thêm 1,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) 1,0 ml dung dịch kali iodid 88,2 mg/l và 1,0 ml dung dịch kali iodat 0,05 M (TT) vào 15,0 ml dung dịch A. Pha loãng thành 20,0 ml với nước (TT). Để yên trong chỗ tối khoảng 4 h.

Cách tiến hành: Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch ở bước sóng 420 nm, dùng mẫu trắng là hỗn hợp 15,0 ml dung dịch A và 1,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT), pha loãng thành 20,0 ml với nước. Độ hấp thụ của dung dịch thử không được lớn hơn 0,5 lần độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

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; 50 °C; áp suất không quá 0,3 kPa; 4 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan khoảng 0,600 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ) và 75 ml

ethanol 96 % (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 68,18 mg $C_{25}H_{29}I_2NO_3.HCl$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

Chẹn kênh kali, chống loạn nhịp.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN AMIODARON

Là viên nén chứa amiodaron hydroclorid.

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 amiodaron hydroclorid, $C_{25}H_{29}I_2NO_3.HCl$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng khoảng 0,1 g amiodaron hydroclorid với 50 ml *ethanol 96 % (TT)*, lắc kỹ, lọc. Dịch lọc dùng cho các phép thử sau: Lấy 0,1 ml dịch lọc pha loãng với 20 ml *ethanol 96 % (TT)*, đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở dải sóng từ 200 nm đến 350 nm, dung dịch có cực đại hấp thụ ở 242 nm và cực tiểu hấp thụ ở 223 nm. Tỷ lệ độ hấp thụ ở 242 nm so với độ hấp thụ ở 223 nm phải từ 1,47 đến 1,61.

Lấy 5 ml dịch lọc, thêm *dung dịch amoniac 10 % (TT)*, dung dịch thu được bị đục, lọc. Thêm tiếp *dung dịch amoniac 10 % (TT)* vào dịch lọc đến khi dịch lọc không còn đục, lọc để thu được dung dịch trong (lọc qua màng lọc 0,45 µm). Lấy 2 ml dịch lọc này acid hóa bằng *dung dịch acid nitric 32 % (TT)* (kiểm tra bằng giấy chỉ thị), thêm 2 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 M (TT)*, xuất hiện tủa trắng, tủa này tan trong *dung dịch amoniac 10 % (TT)*, tủa xuất hiện lại khi thêm *dung dịch acid nitric 32 % (TT)*.

B. 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 amiodaron hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Dung dịch đệm pH 4,9 - methanol - acetonitril (30 : 30 : 40)*.

Dung dịch đệm pH 4,9: Thêm 3,0 ml *acid acetic băng (TT)* vào 800 ml *nước*, chỉnh về pH 4,9 bằng *dung dịch amoniac 10 % (TT)* và thêm *nước* vừa đủ 1000 ml.

Dung môi pha mẫu: Hỗn hợp *acetonitril - nước (1 : 1)*.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm đã nghiền mịn tương ứng với 25 mg amiodaron hydroclorid vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml hỗn hợp *acetonitril - nước (1 : 1)*, lắc siêu âm 15 min, để nguội, thêm dung môi pha mẫu vừa đủ, lắc đều, lọc.

Dung dịch đối chiếu: Lấy chính xác 1 ml dung dịch thử vào bình định mức 200 ml, pha loãng và làm vừa đủ bằng hỗn hợp *acetonitril - nước (1 : 1)*.

Điều kiện sắc ký :

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung môi pha mẫu.

Tiêm dung dịch đối chiếu, số đĩa lý thuyết của cột xác định trên pic chính của dung dịch đối chiếu phải không nhỏ hơn 7000.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của pic amiodaron hydroclorid.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy

Môi trường hòa tan: 1000 ml *dung dịch natri laurylsulfat 0,25 %*.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Lấy một phần môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ tương ứng với dung dịch chuẩn.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg amiodaron hydroclorid chuẩn vào bình định mức 200 ml, hòa tan và pha loãng vừa đủ bằng *ethanol 96 % (TT)*. Hút chính xác 5 ml dung dịch này pha loãng thành 50,0 ml bằng môi trường hòa tan.

Đo độ hấp thụ ánh sáng ở bước sóng 243 nm (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử, so với mẫu trắng là môi trường hòa tan.

Từ lượng amiodaron hydroclorid chuẩn, độ pha loãng của dung dịch chuẩn và dung dịch thử, tính lượng amiodaron hydroclorid, $C_{25}H_{29}I_2NO_3.HCl$, đã hòa tan.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng amiodaron hydroclorid, $C_{25}H_{29}I_2NO_3.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).