

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 1 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 $C_{18}H_{29}ClN_2O_4$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chẹn beta-adrenergic.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

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, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, 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, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{18}H_{28}N_2O_4$ trong acebutolol hydroclorid chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng acebutolol, $C_{18}H_{28}N_2O_4$, 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: Chấm 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

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.

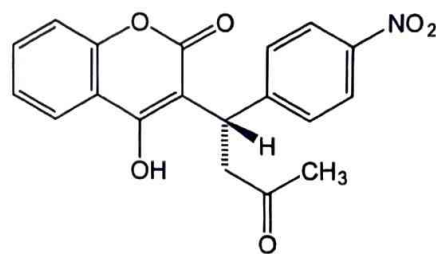
Loại thuốc

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: *Dicloromethan - cyclohexan - acid acetic* băng (50 : 50 : 20).