

lưu của pic theophylin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng 0,2 g theophylin với 10 ml hỗn hợp gồm 60 thể tích *cloroform* (TT) và 40 thể tích *methanol* (TT), lọc và bốc hơi dịch lọc đến khô. Cần thu được phải cho phản ứng của nhóm xanthin (Phụ lục 8.1).

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: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với nước (nếu cần), đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 272 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch theophylin chuẩn có nồng độ tương đương với dung dịch thử, pha trong nước.

Tính lượng theophylin được hòa tan dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng C₇H₈N₄O₂ của theophylin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng theophylin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - *methanol* (75 : 25). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg theophylin vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 1 ml *methanol* (TT), lắc đều và thêm 50 ml nước. Lắc siêu âm 10 min để hòa tan, pha loãng bằng nước đến vạch, lắc đều và lọc. Hút 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng nước vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch theophylin chuẩn 0,01 % trong nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 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 theophylin không được lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trong 6 lần tiêm lặp lại không được quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng, C₇H₈N₄O₂, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic theophylin trong dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₇H₈N₄O₂ của theophylin chuẩn.

Bảo quản

Đựng trong bao bì kín.

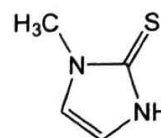
Loại thuốc

Thuốc giãn phế quản nhóm xanthin.

Hàm lượng thường dùng

100 mg.

THIAMAZOL



C₄H₆N₂S

P.t.l: 114,2

Thiamazol là 1-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-thion, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % C₄H₆N₂S, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc nâu nhạt. Dễ tan trong nước và methylen clorid, dễ tan hoặc tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

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 thiamazol chuẩn.

B. Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid sulfuric (TT) 0,28 % (tt/tt) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch acid sulfuric (TT) 0,28 % (tt/tt). Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng bước sóng từ 200 nm đến 300 nm, dung dịch thu được phải cho hai cực đại hấp thụ ở bước sóng 211 nm và 251 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ ở bước sóng 251 nm và độ hấp thụ ở bước sóng 211 nm phải từ 2,5 đến 2,7.

C. Nhiệt độ nóng chảy: Từ 143 °C đến 146 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac TT₁ - 2-propanol - toluen (1 : 24 : 75).

Dung dịch thử: Hòa tan 5,0 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg thiamazol chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg 2-methylimidazol (TT) trong methanol (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 2,0 ml bằng dung dịch thử.

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

khoảng 2/3 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách rõ rệt sau khi cho bản mỏng tiếp xúc với hơi iod trong 30 min.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu N₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *cloroform* (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của thiamazol, 5,0 mg 1-methylimidazol (TT1) và 5,0 mg tạp chất C chuẩn của thiamazol trong *cloroform* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng *cloroform* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy kích thước (30 m × 0,25 mm) được phủ pha tĩnh là *base-deactivated phenyl(5)methyl(95) polysiloxan* (độ dày phim 0,5 μm).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí.*

Tỷ lệ chia dòng: 3 : 20.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 2	100
	2 - 7	100 → 250
	7 - 22	250
Buồng tiêm		150
Detector		250

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Thể tích tiêm: 1 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2).

Thời gian lưu tương đối so với thiamazol (thời gian lưu khoảng 6,5 min): Tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 0,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic tạp chất B ít nhất là 1,5.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Tạp chất A, B, C: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được 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 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,02 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 2,2-dimethoxy-*N*-methylethanamin.

Tạp chất B: 1-methyl-1*H*-imidazol.

Tạp chất C: 1-methyl-2-(methylsulfonyl)-1*H*-imidazol.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 2 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 0,250 g chế phẩm trong 75 ml nước. Thêm 15,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*, trộn đều, sau đó thêm 30 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 M (TT)*, vừa thêm vừa khuấy đều. 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).

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 11,42 mg C₄H₆N₂S.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng giáp, dẫn chất thioimidazol.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN THIAMAZOL

Viên nén methimazol

Là viên nén chứa thiamazol.

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 thiamazol, C₄H₆N₂S, từ 94,0 % đến 106,0 % so với lượng ghi trên nhãn.