

### Định tính

Phân tán đều một lượng bột viên tương ứng với khoảng 10 mg thiamazol với 10 ml *cloroform* (TT) ấm trong 20 min, lọc và bốc hơi dịch lọc trên cách thủy đến khô. Chuẩn bị mẫu đo dạng đĩa nén kali bromid. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của mẫu thử phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của mẫu chuẩn được chuẩn bị trong cùng điều kiện, thay bột viên bằng thiamazol chuẩn.

### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu giò quay.

*Môi trường hòa tan:* 500 ml nước.

*Tốc độ quay:* 100 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Cách tiến hành:*

Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan và lọc. Pha loãng dịch lọc bằng nước để thu được dung dịch có nồng độ thiamazol khoảng 5 µg/ml. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 252 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch thiamazol chuẩn có cùng nồng độ pha trong nước.

Tính lượng thiamazol, C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S, đã hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ của thiamazol trong dung dịch chuẩn.

*Yêu cầu:* Không ít hơn 80 % (Q) lượng thiamazol, C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

### Độ đồng đều đơn vị liều (Phụ lục 11.9)

*Dung dịch thử gốc:* Chuyển 1 viên (đã được làm vỡ hoặc nghiền thành bột mịn) vào bình định mức 100 ml. Thêm 50 ml nước, lắc bằng máy lắc cơ học trong 30 min. Thêm nước đến vạch, trộn đều và lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

*Dung dịch thử:* Pha loãng dung dịch thử gốc bằng nước để thu được dung dịch có nồng độ 5 µg/ml thiamazol.

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch chứa 5 µg/ml thiamazol chuẩn trong nước.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử, dung dịch chuẩn ở bước sóng 252 nm, cốc đo 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng.

Tính hàm lượng phần trăm thiamazol, C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S, trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ của thiamazol trong dung dịch chuẩn.

### Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 120 mg thiamazol vào bình định mức 100 ml. Thêm 80 ml nước, đậy nắp, lắc cơ học trong khoảng 30 min, thêm nước đến vạch, trộn đều và lọc. Thêm 3,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ) vào 50,0 ml dịch lọc, trộn đều và thêm 7 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N* vừa thêm vừa khuấy đều. Tiếp tục 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 thiamazol (C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S).

### Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

### Loại thuốc

Thuốc kháng giáp dẫn chất thioimidazol.

### Hàm lượng thường dùng

5 mg; 10 mg.

## THIAMIN HYDROCLORID



C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS.HCl

P.t.l: 337,3

Thiamin hydroclorid là 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol clorid hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS.HCl, tính theo chế phẩm khan.

### Tính chất

Tinh thể không màu hoặc bột kết tinh trắng hay gần như trắng. Dễ tan trong nước, tan trong glycerin, khó tan trong ethanol 96 %.

### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của thiamin hydroclorid chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong nước, bốc hơi tới cạn rồi tiến hành ghi lại phổ của căn mới.

B. Hòa tan khoảng 20 mg chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 1 ml *dung dịch acid acetic 2 M* (TT) và 1,6 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT), đun nóng trên cách thủy 30 min, để nguội. Thêm 5 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M* (TT), 10 ml *dung dịch kali fericyanid 5 %* (TT) và 10 ml *n-butanol* (TT), lắc mạnh 2 min. Lớp butanol ở trên cho huỳnh quang xanh lam rõ, đặc biệt khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm.

Làm lại phản ứng nhưng dùng 0,9 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT) và 0,1 g *natri sunfit khan* (TT) thay cho 1,6 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT), lớp butanol không có huỳnh quang.

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

**Độ trong và màu sắc của dung dịch**

*Dung dịch S:* Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Pha loãng 2,5 ml dung dịch S thành 5 ml bằng nước. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu V<sub>7</sub> hay VL<sub>7</sub> (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

**pH**

Từ 2,7 đến 3,3 (Phụ lục 6.2).

Pha loãng 2,5 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động A:* Dung dịch natri hexansulfonat 0,3764 % đã được chỉnh đến pH 3,1 bằng acid phosphoric (TT).

*Pha động B:* Methanol (TT).

*Dung dịch thử:* Hòa tan 0,35 g chế phẩm trong 15,0 ml dung dịch chứa 5 % (tt/tt) acid acetic băng (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Hòa tan thiamin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B và C) có trong một lọ chuẩn trong 1,0 ml dung dịch chứa 0,75 % (tt/tt) acid acetic băng (TT).

*Dung dịch đối chiếu (2):* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng nước.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 248 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 μl.

*Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 2	90	10
2 - 27	90 → 70	10 → 30
27 - 35	70 → 50	30 → 50
35 - 42	50	50

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo thiamin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A, B và C.

Thời gian lưu tương đối so với pic thiamin (khoảng 30 min): Tạp chất A khoảng 0,3, tạp chất B khoảng 0,9, tạp chất C khoảng 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic thiamin ít nhất là 3,0 và độ phân giải giữa pic thiamin và pic tạp chất C ít nhất là 2,0.

*Giới hạn:* Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,3 %).

Tạp chất A, C: 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 (2) (0,15 %).

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

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

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

*Ghi chú:*

Tạp chất A: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl) methyl]-4-methyl-5-[2-(sulphonatooxy) ethyl]thiazol (ester thiamin sulfat).

Tạp chất B: 3-[(4-aminopyrimidin-5-yl)methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol (desmethylthiamin).

Tạp chất C: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-methyl]-5-(2-chloroethyl)-4-methylthiazol (clorothiamin).

Tạp chất D: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2(3H)-on (oxothiamin)

Tạp chất E: 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl) methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol-2(3H)-thion (thioxothiamin).

Tạp chất F: 3-[(4-amino-2-ethylpyrimidin-5-yl)-methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol (ethylthiamin).

Tạp chất G: 5-[2-(acetyloxy)ethyl]-3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-4-methylthiazol (acetylthiamin).

Tạp chất H: (3RS)-3-[[[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl] thiocarbamoyl]sulphanyl]-4-oxopentyl acetat (ketodithiocarbamat).

**Sulfat**

Không được quá 0,03 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước cất để thử.

**Kim loại nặng**

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

Lấy 12 ml dung dịch S để thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

**Nước**

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,400 g chế phẩm.

**Tro sulfat**

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Định lượng**

Hòa tan 0,110 g chế phẩm trong 5 ml acid formic khan (TT), thêm 50 ml anhydrid acetic (TT). Chuẩn độ ngay bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ). Xác định điểm

kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), thời gian chuẩn độ trong vòng 2 min. Làm mẫu trắng song song trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 16,86 mg C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS.HCl.

**Bảo quản**

Trong bao bì kín (không làm bằng kim loại), tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Vitamin nhóm B.

**Chế phẩm**

Viên nén, thuốc tiêm.

**THUỐC TIÊM THIAMIN HYDROCLORID**

**Thuốc tiêm vitamin B<sub>1</sub>**

Là dung dịch vô khuẩn của thiamin hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng thiamin hydroclorid**, C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS.HCl, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

A. Lấy một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 20 mg thiamin hydroclorid, pha loãng với nước thành 10 ml. Tiếp tục tiến hành như mô tả ở phép thử định tính B trong chuyên luận “Thiamin hydroclorid”, bắt đầu từ “thêm 1 ml dung dịch acid acetic 2 M (TT)...”.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic thiamin hydroclorid trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

C. Chế phẩm cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

**pH**

Từ 2,5 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

**Nội độc tố vi khuẩn**

Không được quá 3,5 EU/mg thiamin hydroclorid (Phụ lục 13.2).

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hòa tan 1 g natri heptan sulfonat (TT) trong hỗn hợp gồm 180 ml methanol (TT) và 10 ml triethylamin (TT), pha loãng với nước thành 1000 ml. Điều chỉnh tới pH 3,2 với acid phosphoric (TT).

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch thiamin hydroclorid chuẩn trong dung dịch acid hydrocloric 0,005 M (TT), có nồng độ chính xác khoảng 0,05 mg/ml.

**Dung dịch thử:** Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với khoảng 100 mg thiamin hydroclorid, pha loãng với dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) thành 100,0 ml, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với nước, lắc đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 244 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:** Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng thiamin hydroclorid, C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS.HCl, trong thuốc tiêm dựa vào diện tích (hay chiều cao) pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và nồng độ C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>OS.HCl của dung dịch chuẩn.

**Bảo quản**

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

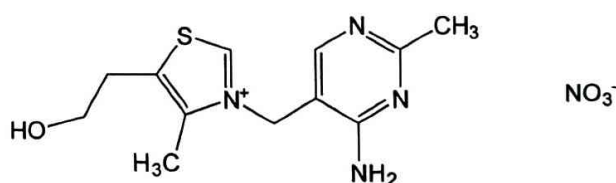
**Loại thuốc**

Vitamin.

**Hàm lượng thường dùng**

2,5 %.

**THIAMIN NITRAT**



C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S

P.t.l: 327,4

Thiamin nitrat là 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazol nitrat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S, tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng hoặc tinh thể nhỏ không màu. Hơi tan trong nước, dễ tan trong nước sôi, khó tan trong ethanol 96 % và methanol.

**Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C.