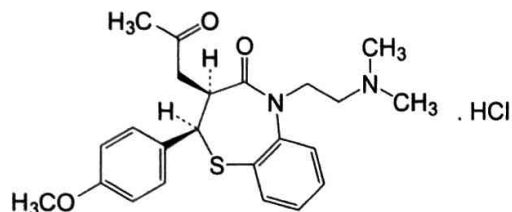


## DILTIAZEM HYDROCLORID



$C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$

P.t.l: 451,0

Diltiazem hydroclorid là (2S,3S)-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-3-yl acetat hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 %  $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$ , tính theo chế phẩm đã làm khô.

### Tính chất

Bột kết tinh trắng.

Dễ tan trong nước, trong methanol và trong methylen clorid, khó tan trong ethanol. Nóng chảy ở 213 °C kèm theo phân hủy.

### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

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 diltiazem hydroclorid chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.

Dung môi khai triển: Acid acetic - nước - methylen clorid - ethanol (1 : 3 : 10 : 12).

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,10 g diltiazem hydroclorid chuẩn trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml nước. Thêm 1 ml dung dịch amoni reineckat (TT), tua màu hồng được tạo thành.

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

### Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

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

### pH

Pha loãng 2,0 ml dung dịch S thành 10,0 ml với nước không có carbon dioxyd (TT), pH của dung dịch thu được phải từ 4,3 đến 5,3 (Phụ lục 6.2).

### Góc quay cực riêng

Từ +115° đến +120°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Xác định trên dung dịch thu được bằng cách pha loãng 5,0 ml dung dịch S thành 25,0 ml với nước.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm pH 4,5: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1 lít nước, thêm 0,1 ml N,N-dimethyl octylamin (TT), điều chỉnh đến pH 4,5 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT).

Pha động: Ethanol - acetonitril - dung dịch đệm pH 4,5 (5 : 25 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 200,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg diltiazem hydroclorid chuẩn trong pha động và pha loãng thành 200,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 3 mg tạp chất A chuẩn của diltiazem trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với pha động. Lấy 1,0 ml dung dịch này, thêm 1,2 ml dung dịch đối chiếu (1) và pha loãng thành 100,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 0,3 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm).

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch đối chiếu (3): Điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ ít nhất bằng 10 % thang đo.

Tiêm dung dịch đối chiếu (2): Độ phân giải giữa 2 pic diltiazem hydroclorid và tạp chất A không được nhỏ hơn 4,0; hệ số đối xứng của pic tạp chất A và pic diltiazem hydroclorid không được lớn hơn 2,0. Nếu cần, điều chỉnh nồng độ của N,N-dimethyloctylamin trong pha động.

Tiêm dung dịch thử: Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của pic chính.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, tổng diện tích của tất cả các pic (trừ pic chính) không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %), bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,025 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3).

**Ghi chú:**

Tạp chất A: (2*R*,3*S*)-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzo-thiazepin-3-yl acetat.

**Kim loại nặng**

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

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20,0 ml với nước. Lấy 12,0 ml dung dịch này, tiến hành thử theo phương pháp 1, dùng dung dịch chỉ mẫu 1 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; 100 °C - 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 0,400 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 2 ml acid formic khan (TT) và 60 ml anhydrid acetic (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 45,1 mg C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.HCl

**Bảo quản**

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Thuốc đối kháng calci, trị đau thắt ngực và tăng huyết áp.

**Chế phẩm**

Viên nén, viên nén giải phóng chậm, nang.

**VIÊN NÉN DILTIAZEM**

Là viên nén hay viên nén bao phim chứa diltiazem 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 diltiazem hydroclorid**, C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.HCl, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Lấy một lượng bột viên tương ứng với 1 viên, thêm 10 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT), lắc kỹ và lọc. Thêm 2 ml dung dịch amoni cobalthiocyanat vào 2 ml dịch lọc và thêm 5 ml cloroform (TT). Lắc kỹ, màu xanh lam xuất hiện trong lớp cloroform.

Dung dịch amoni cobalthiocyanat: Hòa tan 17,4 g amoni thiocyanat (TT) và 8,0 g cobalt clorid (TT) bằng nước trong bình định mức 100 ml rồi thêm nước vừa đủ thể tích, lắc đều.

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 diltiazem 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 phân giải, điều kiện sắc ký như mô tả trong mục Định lượng.

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột viên trong ethanol 96 % (TT) để được dung dịch có nồng độ diltiazem 1 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử trong 200,0 ml ethanol 96 % (TT).

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trên sắc ký đồ thu được ít nhất bằng 20 % thang đo.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch đối chiếu và dung dịch thử, chạy sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic chính.

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử không được có pic phụ nào có diện tích lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,5 %) và tổng diện tích của tất cả các pic phụ không được lớn hơn 2 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

**Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min, 180 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định (30 min và 180 min), lấy 10 ml dịch hòa tan, bù thể tích đã lấy ra ở thời điểm 30 min. Lọc và pha loãng dịch lọc thu được với nước để được dung dịch có nồng độ khoảng 8 µg/ml (dung dịch thử). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử ở bước sóng 240 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là nước. Tính lượng diltiazem hydroclorid, C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.HCl, hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch diltiazem hydroclorid chuẩn có nồng độ tương đương dung dịch thử trong cùng dung môi.

Yêu cầu: Không quá 60 % (Q) lượng diltiazem hydroclorid, C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S.HCl, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min và không ít hơn 75 % (Q) được hòa tan trong 180 min.

Tại thời điểm 30 min, đánh giá theo Q như sau: bước S<sub>1</sub>, lượng được chất hòa tan từ mỗi viên không lớn hơn Q; bước S<sub>2</sub>, lượng được chất hòa tan trung bình của 12 viên không lớn hơn Q và từ mỗi viên không lớn hơn Q + 10 %; bước S<sub>3</sub>, lượng được chất hòa tan trung bình của 24 viên không lớn hơn Q và không quá 2 viên lớn hơn Q + 10 %, không có viên nào lớn hơn Q + 25 %.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).