https://nhathuocngocanh.com/

B. Lấy 0,1 ml dung dịch S, thêm 10 ml *nước*, 2 ml *dung dịch phenylhydrazin hydroclorid 1 %* mới pha, 1 ml *dung dịch kali fericyanid 5 % (TT)* và 5 ml *acid hydrocloric đậm đặc (TT)*. Màu đỏ đậm tạo thành.

C. Trộn 0,5 ml chế phẩm với 2 ml *nước* và 2 ml *dung dịch bạc nitrat 2 % (TT)* trong ống nghiệm. Thêm *dung dịch amoniac 2 M (TT)* đến kiềm nhẹ. Đun nóng trên cách thủy. Tủa xám hay gương bạc tạo thành.

D. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu giới hạn hàm lượng.

Màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Pha loãng 10 ml chế phẩm thành 50 ml bằng *nước không chứa carbon dioxyd (TT)*. Lọc nếu cần. Dung dịch S phải không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 1 ml *dung dịch phenolphtalein (TT)*. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* để làm chuyển màu chỉ thị sang đỏ không được quá 0,4 ml.

Methanol

Từ 9,0 % đến 15,0 % (tt/tt).

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch nội chuẩn: Pha loãng 10 ml ethanol thành 100 ml bằng *nước* [dùng ethanol có hàm lượng methanol nhỏ hơn 0,005 % (tt/tt) làm nội chuẩn].

Dung dịch chuẩn: Lấy 1 ml *methanol (TT)*, thêm 10 ml dung dịch nội chuẩn và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*.

Dung dịch thử: Lấy 10 ml chế phẩm, thêm 10 ml dung dịch nội chuẩn và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*.

Điều kiện sắc ký:

Cột thủy tinh dài 1,5 m đến 2,0 m và đường kính trong từ 2 mm đến 4 mm, chất mang là *ethylvinylbenzen-divinylbenzen copolymer* (150 µm đến 180 µm).

Khí mang: *Nitrogen dùng cho sắc ký khí*, lưu lượng 30 ml/min đến 40 ml/min.

Detector: Ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ: Duy trì nhiệt độ cột ở 120 °C, nhiệt độ buồng tiêm và detector ở 150 °C.

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành: Tiêm dung dịch chuẩn. Điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của các pic không nhỏ hơn 50 % thang đo. Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic tương ứng với methanol và ethanol ít nhất là 2,0. Tiêm riêng rẽ dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng % của methanol.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

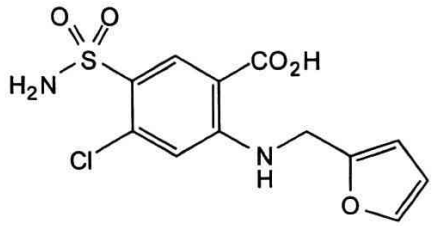
Trong bình định mức dung tích 100 ml có chứa 2,5 ml *nước* và 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*, cân 1,000 g chế phẩm vào bình, lắc và thêm *nước* tới vạch. Lấy 10,0 ml dung dịch, thêm 30,0 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)*. Trộn đều và thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)*. Sau 15 min, thêm 25 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và 2 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri thiosulfat 0,1 N (CĐ)*.

1 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* tương đương với 1,501 mg CH_2O.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ từ 15 °C đến 25 °C.

FUROSEMID



$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ P.t.l: 330,7

Furosemid là acid 4-cloro-2-[(fural-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hoặc gần như trắng.

Tan trong aceton, hơi tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong nước và methylen clorid. Tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

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 furosemid chuẩn. Nếu phổ của chế phẩm và chất chuẩn ở trạng thái rắn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và furosemid chuẩn trong *aceton (TT)*, bay hơi tới cắn rồi tiến hành ghi lại phổ của cắn mới.

B. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*.

Phổ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 350 nm có 3 cực đại hấp thụ ở các bước sóng 228 nm, 270 nm và 333 nm. Tỷ số độ hấp thụ ở bước sóng 270 nm và bước sóng 228 nm phải từ 0,52 đến 0,57.

C. Hòa tan khoảng 25 mg chế phẩm trong 10 ml *ethanol 96 % (TT)*. Trộn 5 ml dung dịch thu được với 10 ml *nước*.

https://nhathuocngocanh.com/

Lấy 0,2 ml dung dịch thu được, thêm 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 2 M (TT)* và đun hồi lưu 15 min. Để nguội và thêm 18 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và 1 ml *dung dịch natri nitrit 0,5 % (TT)*. Để yên 3 min, thêm 2 ml *dung dịch acid sulfamic 2,5 % (TT)* và trộn đều. Thêm 1 ml *dung dịch naphthylethylendiamin dihydroclorid 0,5 % (TT)*. Màu đỏ tím sẽ xuất hiện.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *dung dịch natri hydroxyd 0,5 M (TT)* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu VN_5 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

Pha động: Hòa tan 2,0 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 2,5 g *cetrimid (TT)* trong 700 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *amoniac (TT)* và thêm 300 ml *propanol (TT)*.

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2 mg tạp chất A chuẩn của furosemid trong pha động, thêm 2,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 0,5 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

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

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 2 mg furosemid chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất C và tạp chất D) trong 2,0 ml pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 238 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của furosemid.

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo furosemid chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất C và D.

Thời gian lưu tương đối so với furosemid (thời gian lưu khoảng 9 min): Tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 0,8; tạp chất D khoảng 1,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của furosemid ít nhất là 4,0.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất C là 1,4; tạp chất D là 2,0.

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

Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được 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 pic của tất cả các 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 những 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: Acid 2-cloro-4-[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoic.

Tạp chất B: Acid 2,4-dicloro-5-sulfamoylbenzoic.

Tạp chất C: Acid 2-amino-4-cloro-5-sulfamoylbenzoic.

Tạp chất D: Acid 2,4-bis[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoic.

Tạp chất E: Acid 2,4-diclorobenzoic.

Tạp chất F: Acid 4-cloro-5-sulfamoyl-2-[[((2*RS*)-tetrahydrofuran-2-yl)methyl]amino]benzoic.

Clorid

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.5).

Lắc 0,5 g chế phẩm với một hỗn hợp gồm 30 ml *nước* và 0,2 ml *acid nitric (TT)* trong 5 min, để yên 15 min, lọc. Lấy 15 ml dịch lọc để thử.

Sulfat

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

Lắc 1,0 g chế phẩm với một hỗn hợp gồm 0,2 ml *acid acetic (TT)* và 30 ml *nước cất* trong 5 min, để yên 15 min, lọc. Lấy 15 ml dịch lọc để thử.

Kim loại nặng

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

Lấy 0,25 g chế phẩm thử theo phương pháp 8. Dùng 0,5 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; 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 40 ml *dimethylformamid (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*,

https://nhathuocngocanh.com/

xác định điểm kết thúc 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 33,07 mg $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$.

Bảo quản
Tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc lợi tiểu quai.

Chế phẩm
Thuốc tiêm, viên nén.

VIÊN NÉN FUROSEMID

Là viên nén chứa furosemid.
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 furosemid, $C_{12}H_{11}Cl\ N_2O_5S$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính
A. Trong phần Định lượng, phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 360 nm phải có 3 cực đại ở 228 nm, 271 nm và 333 mn.
B. Lắc một lượng bột viên tương ứng với 25 mg furosemid với 10 ml *ethanol (TT)*, lọc và bốc hơi dịch lọc trên cách thủy tới khô. Hòa tan cắn trong 2,5 ml *ethanol (TT)* và thêm 2 ml *dung dịch p-dimethylaminobenzaldehyd (TT_6)*, màu xanh lá tạo thành, sau đó chuyển sang màu đỏ sẫm.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Propanol - dung dịch đệm (30 : 70).
Dung dịch đệm: Hòa tan 2 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 2,5 g *cetrimid (TT)* trong 700 ml *nước*, điều chỉnh pH đến 7,0 bằng *amoniac (TT)*.
Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 20 mg furosemid và hòa tan trong vừa đủ 50 ml pha động, lắc đều, lọc.
Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm).
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 238 nm.
Thể tích tiêm: 100 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, thời gian chạy sắc ký bằng 3 lần thời gian lưu của pic chính. Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, không được có pic phụ nào có diện tích lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %); tổng diện tích tất cả các pic phụ không được lớn hơn 1,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,5 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)
Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.
Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch đệm phosphat pH 5,8 (TT)*.
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 (nếu cần) dịch lọc bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ furosemid khoảng 0,001 %. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 277 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch đệm phosphat pH 5,8 (TT)* làm mẫu trắng. Tiến hành đo song song với dung dịch furosemid chuẩn có nồng độ 0,001 % pha trong *dung dịch đệm phosphat pH 5,8 (TT)*. Tính lượng furosemid, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, hòa tan trong viên.
Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng furosemid, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng
Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, rồi nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 20 mg furosemid cho vào bình định mức 100 ml và lắc với 60 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* trong 10 min. Thêm *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* đến định mức, lắc đều. Lọc và bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 5 ml dung dịch lọc này vào bình định mức 100 ml, pha loãng đến định mức bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 271 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng furosemid, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 580 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 271 nm.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc
Thuốc lợi tiểu.

Hàm lượng thường dùng
20 mg; 40 mg.