

khi hỗn hợp chảy ra và tiếp tục nung ở 600 °C đến 650 °C đến khi cháy hết carbon. Để nguội, hòa tan hoàn toàn cặn trong 10 ml nước bằng cách đun nóng nhẹ, lọc và pha loãng thành 20 ml bằng nước. Lấy 10 ml dung dịch thu được, thêm 0,5 g ure (TT) và thêm dung dịch acid sulfuric (TT) 14 % (tt/tt) đến khi dung dịch có tính acid. Khi hết sủi bọt, thêm 1 ml dung dịch acid sulfuric (TT) 14 % (tt/tt), pha loãng thành 20 ml bằng nước và thêm 0,5 ml dung dịch diphenylcarbazon (TT).

Dung dịch không được có màu đậm hơn màu dung dịch chuẩn được chuẩn bị như sau: Thêm 1 ml dung dịch acid sulfuric (TT) 14 % (tt/tt) vào 0,50 ml dung dịch kali dicromat (TT) 28,3 mg/l mới pha, pha loãng thành 20 ml bằng nước và thêm 0,5 ml dung dịch diphenylcarbazon (TT).

#### 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, phương pháp 2).  
Dùng 1,0 g chế phẩm.

#### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3).

Tính hàm lượng phần trăm của spironolacton,  $C_{24}H_{32}O_4S$  trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng của  $C_{24}H_{32}O_4S$  trong spironolacton chuẩn.

#### Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

#### Loại thuốc

Thuốc lợi tiểu kháng aldosteron.

#### Chế phẩm

Viên nén.

### VIÊN NÉN SPIRONOLACTON

Là viên nén chứa spironolacton.

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 spironolacton**,  $C_{24}H_{32}O_4S$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Định tính

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

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

Dung môi khai triển: Cloroform - ethyl acetat - methanol (20 : 20 : 10).

**Dung dịch thử:** Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 200 mg spironolacton vào bình định mức 50 ml. Hòa tan bằng methanol (TT), pha loãng đến vạch với cùng dung môi, lọc.

**Dung dịch đối chiếu:** Dung dịch chứa 4 mg/ml spironolacton chuẩn trong methanol (TT).

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 3/4 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 có R<sub>f</sub> giống với R<sub>f</sub> của vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

#### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 1000 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) có chứa 0,1 % natri lauryl sulfat (TT).

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành:

**Dung dịch thử:** Sau thời gian hòa tan quy định lấy một phần dịch hòa tan và lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc (nếu cần) bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ spironolacton tương đương với dung dịch chuẩn.

**Dung dịch chuẩn:** Hòa tan spironolacton chuẩn trong một lượng nhỏ ethanol 96 % (TT), sau đó pha loãng bằng môi trường hòa tan (lượng ethanol không được lớn hơn tổng 1 % thể tích pha) để thu được dung dịch có nồng độ spironolacton khoảng 0,0125 mg/ml.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng 242 nm.

Tính lượng spironolacton,  $C_{24}H_{32}O_4S$ , đã hòa tan trong một viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{24}H_{32}O_4S$  của spironolacton chuẩn.

**Yêu cầu:** Không ít hơn 75 % (Q) lượng spironolacton,  $C_{24}H_{32}O_4S$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

#### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - nước (3 : 2).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (1 : 1).

**Dung dịch thử gốc:** Cân ít nhất 10 viên vào bình định mức có thể tích thích hợp để được dung dịch có nồng độ spironolacton cuối cùng khoảng 1 mg/ml. Thêm dung môi pha mẫu và lắc 30 min, siêu âm 30 min hoặc đến khi viên rã hoàn toàn. Để nguội dung dịch về nhiệt độ phòng, dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, ly tâm lấy dịch trong.

**Dung dịch thử:** Pha loãng dung dịch thử gốc bằng hỗn hợp dung môi để thu được dung dịch chứa spironolacton 0,5 mg/ml.

**Dung dịch chuẩn:** Dung dịch chứa 0,5 mg/ml spironolacton chuẩn trong dung môi pha mẫu.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic spironolacton không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic spironolacton thu được từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 1,5 %.

Tính hàm lượng phần trăm spironolacton,  $C_{24}H_{32}O_4S$ , trong viên dựa vào diện tích pic spironolacton thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{24}H_{32}O_4S$  của spironolacton chuẩn.

### Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

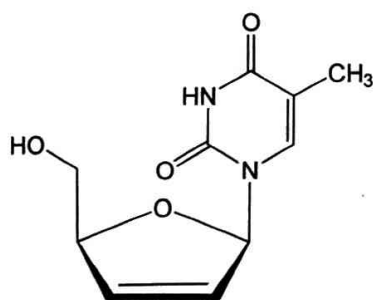
### Loại thuốc

Thuốc lợi tiểu kháng aldosteron.

### Hàm lượng thường dùng

25 mg, 50 mg.

## STAVUDIN



$C_{10}H_{12}N_2O_4$

P.t.l: 224,2

Stavudin là 1-(2,3-dideoxy-β-D-glycero-pent-2-enofuranosyl)-5-methylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 %  $C_{10}H_{12}N_2O_4$  tính theo chế phẩm khan.

### Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng hay gần như trắng. Tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 % và khó tan trong methylen clorid.

### Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của stavudin chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại của mẫu thử khác với phổ hồng ngoại của stavudin chuẩn thì hòa tan riêng rẽ chế

phẩm và stavudin chuẩn trong *ethanol khan* (TT), bốc hơi tới gần rồi tiến hành ghi lại phổ mới của cần.

B. Góc quay cực riêng phải từ  $-39,5^\circ$  đến  $-45,9^\circ$ , tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch được pha ngay trước khi dùng hoặc phải bảo quản ở  $2^\circ C$  đến  $8^\circ C$  đến khi dùng.

**Pha động A:** Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - dung dịch amoni acetat 0,077 % (35 : 965).

**Pha động B:** Acetonitril dùng trong phương pháp sắc ký - dung dịch amoni acetat 0,077 % (25 : 75).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng *nước*.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Pha loãng 20,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng *nước*.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Hòa tan 5 mg stavudin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất từ A đến H) trong *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

**Cách tiến hành:**

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

| Thời gian<br>(min) | Pha động A<br>(% tt/tt) | Pha động B<br>(% tt/tt) |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0 - 10             | 100                     | 0                       |
| 10 - 20            | 100 → 0                 | 0 → 100                 |
| 20 - 30            | 0                       | 100                     |

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo stavudin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống để xác định các tạp chất từ A đến H.

Thời gian lưu tương đối so với stavudin (thời gian lưu khoảng từ 9,5 min đến 12,5 min): tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất B khoảng 0,50; tạp chất C khoảng 0,53; tạp chất E khoảng 1,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3):

Tỷ số đỉnh - hõm ( $H_p/H_v$ ) ít nhất là 1,5; trong đó  $H_p$  là chiều cao đỉnh pic tạp chất C và  $H_v$  là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất C và pic tạp chất B.

Tỷ số đỉnh - hõm ( $H_p/H_v$ ) ít nhất là 1,5; trong đó  $H_p$  là chiều cao đỉnh pic tạp chất E và  $H_v$  là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất E và pic stavudin.