

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 C₂₂H₂₆N₂O₄S.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, C₂₂H₂₆N₂O₄S.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, C₂₂H₂₆N₂O₄S.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, C₂₂H₂₆N₂O₄S.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 S₁, lượng được chất hòa tan từ mỗi viên không lớn hơn Q; bước S₂, lượng được chất hòa tan trung bình của 12 viên không lớn hơn Q và từ mỗi viên không lớn hơn Q + 10 %; bước S₃, 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).

Dung dịch A: Hòa tan 1,16 g acid *d-camphor sulfonic* trong dung dịch natri acetat 0,01 M và pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi, điều chỉnh đến pH 6,2 bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT).

Pha động: Dung dịch A - acetonitril - methanol (50 : 25 : 25). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan diltiazem hydroclorid chuẩn trong ethanol 96 % (TT) để thu được dung dịch có nồng độ diltiazem chính xác khoảng 0,1 mg/ml.

Dung dịch phân giải: Lấy 5,0 ml dung dịch chuẩn thêm 2 giọt dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT), lắc kỹ trong 1 min, thêm 2 giọt dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) và trộn đều.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên đã loại bỏ lớp bao phim và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 10 mg diltiazem hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml ethanol 96 % (TT), lắc siêu âm trong 10 min, thêm ethanol 96 % (TT) vừa đủ đến vạch, lắc kỹ và lọc.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,6 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch phân giải, trên sắc ký đồ thu được, số đĩa lý thuyết của cột tính theo pic diltiazem không được nhỏ hơn 1200, độ phân giải giữa pic diltiazem và desacetyl diltiazem (thời gian lưu tương đối so với diltiazem khoảng 0,65) phải lớn hơn 2,5.

Tiến hành sắc ký 6 lần riêng biệt đối với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic diltiazem không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng diltiazem hydroclorid, C₂₂H₂₆N₂O₄S.HCl, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₂H₂₆N₂O₄S.HCl của diltiazem hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong vi nhôm hay trong chai lọ nút kín.

Đề nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30 °C, tránh ẩm và ánh sáng.

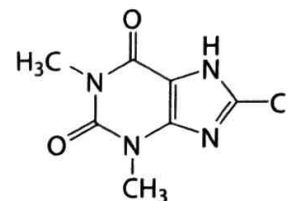
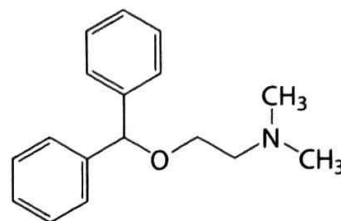
Loại thuốc

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

Hàm lượng thường dùng

60 mg.

DIMENHYDRINAT



C₁₇H₂₁NO.C₇H₇ClN₄O₂

P.t.l: 470,0

Dimenhydrinat là diphenhydramin [2-(diphenylmethoxy)-*N,N*-dimethylethylamin] 8-chlorotheophyllin (8-chloro -1,3-dimethyl-3,7-dihydro-1*H*-purin-2,6-dion), phải chứa từ 53,0 % đến 55,5 % diphenhydramin (C₁₇H₂₁NO; p.t.l: 255,4) và từ 44,0 % đến 46,5 % 8-chlorotheophyllin (C₇H₇ClN₄O₂; p.t.l: 214,6), tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng, hoặc tinh thể không màu. Khó tan trong nước và dễ tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

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 dimenhydrinat chuẩn.

B. Điểm chảy: Từ 102 °C đến 106 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 3 ml nước và 3 ml ethanol 96 % (TT), thêm 6 ml nước và 1 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT), làm lạnh trong nước đá trong 30 min, nếu cần cọ thành ống nghiệm bằng đũa thủy tinh để tạo tủa kết tinh. Hòa tan khoảng 10 mg tủa tạo thành trong 1 ml acid hydrocloric (TT), thêm 0,1 g kali clorat (TT) và bốc hơi đến khô trong một đĩa sứ. Cặn màu đỏ tạo thành, màu sẽ chuyển sang đỏ tím khi đặt vào trong hơi amoniac.

D. Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong 10 ml ethanol 96 % (TT). Thêm 10 ml dung dịch acid picric 1 % (TT) và cọ vào thành ống nghiệm bằng đũa thủy tinh để tạo tủa kết tinh. Rửa tủa bằng nước và sấy ở 100 °C đến 105 °C, nhiệt độ nóng chảy của tủa từ 130 °C đến 134 °C (Phụ lục 6.7).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

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

pH

Thêm vào 0,4 g chế phẩm 20 ml nước không có carbon dioxyl (TT), lắc trong 2 min và lọc. pH của dịch lọc thu được phải từ 7,1 đến 7,6 (Phụ lục 6.2).