

VIÊN NÉN HYDROCHLOROTHIAZID

DUỐC ĐIỀN VIỆT NAM VI

diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 6-Chloro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid 1,1-dioxyd (clorothiazid).

Tạp chất B: 4-Amino-6-clorobenzen-1,3-disulfonamid (salamid).

Tạp chất C: 6-Chloro-N-[(6-cloro-7-sulfamoyl-2,3-dihydro-4H-1,2,4-benzothiadiazin-4-yl 1,1-dioxyd)methyl]-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid 1,1-dioxyd.

Clorid

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong 25 ml *aceton* (TT) và pha loãng thành 30 ml bằng *nước*. Dùng 15 ml dung dịch thu được để thử.

Dung dịch đối chiếu: Thêm 5 ml *aceton* (TT) chứa 15 % (tt/tt) *nước* vào 10 ml *dung dịch clorid mẫu 5 phần triệu Cl* (TT).

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

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký và các dung dịch như mô tả trong phần Tạp chất liên quan với một số thay đổi sau:

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 - 4	80	20
4 - 10	80 → 20	20 → 80

Tốc độ dòng: 1,6 ml/min.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và (3).

Thời gian lưu tương đối so với hydrochlorothiazid (thời gian lưu khoảng 2,2 min): Tạp chất A khoảng 0,9.

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 hydrochlorothiazid ít nhất là 2,0.

Tính hàm lượng của $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ 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 $C_7H_8ClN_3O_4S_2$ trong hydrochlorothiazid chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Lợi tiểu thiazid.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN HYDROCHLOROTHIAZID

Là viên nén chứa hydrochlorothiazid.

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 hydrochlorothiazid, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: *Ethyl acetat* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan một lượng bột viên đã nghiền nhỏ có chứa 10 mg hydrochlorothiazid với 10 ml *aceton* (TT), lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha dung dịch hydrochlorothiazid chuẩn 0,1 % trong *aceton* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra làm khô bằng một luồng khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Sau đó tiếp tục phun lên bản mỏng *dung dịch acid sulfuric 20 % trong ethanol 96 %* (TT). Sấy bản mỏng ở 105 °C trong 30 min và ngay lập tức đặt vào bình thủy tinh kín chứa hơi acid nitric trong 15 min [hơi acid nitric có thể được tạo ra bằng cách nhỏ từng giọt *dung dịch acid sulfuric 7 M* (TT) vào một dung dịch chứa 10 % *natri nitrit* (TT) và 3 % *kali iodid* (TT)]. Đặt bản mỏng dưới một luồng khí ẩm trong 15 min và phun *dung dịch N-(1-naphthyl) ethylendiamin dihydroclorid 0,5 % trong ethanol 96 %*. Nếu cần, để khô và phun lại một lần nữa. Ở mỗi cách phát hiện, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc và độ đậm với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: *Tetrahydrofuran - methanol - dung dịch đệm phosphat pH 3,2* (TT₁) (10 : 60 : 940).

Pha động B: *Tetrahydrofuran - methanol - dung dịch đệm phosphat pH 3,2* (TT₁) (50 : 500 : 500).

Dung dịch thử: Chiết một lượng bột thuốc đã nghiền chứa 50 mg hydrochlorothiazid với 25 ml hỗn hợp đồng thể tích *acetonitril* (TT) và *methanol* (TT) (dung môi A) và pha loãng thành 100 ml bằng *dung dịch đệm phosphat pH 3,2* (TT₁). Lọc qua phễu lọc sợi thủy tinh (Whatman 0,45 µ GD/X là loại thích hợp).

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp *methanol - acetonitril - dung dịch đệm phosphat pH 3,2* (TT₁) (1 : 1 : 2).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 15 mg hydrochlorothiazid chuẩn và 15 mg clorothiazid chuẩn trong 25 ml dung môi A rồi pha loãng thành 100 ml bằng *dung dịch đệm phosphat pH 3,2* (TT₁). Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với dung môi A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 μm) (Cột Phenosphere ODS 3 μ là phù hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 224 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột ít nhất 20 min bằng pha động A. Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)	Chú thích
0 - 17	100 → 55	0 → 45	Gradient tuyến tính
17 - 30	55	45	Đẳng dòng
30 - 35	55 → 100	45 → 0	Gradient tuyến tính
35 - 50	100	0	Đẳng dòng
50 = 0	100	0	Trở về thành phần dung môi ban đầu

Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic hydroclorothiazid và clorothiazid không nhỏ hơn 2,5. Nếu cần thì điều chỉnh tỉ lệ pha động hoặc chương trình thời gian của gradient tuyến tính.

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

Bỏ qua bất kỳ pic nào có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 30 mg hydroclorothiazid, thêm 50 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)*, lắc 20 min và thêm *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT)* đến vừa đủ 100 ml. Lắc đều, lọc, hút chính xác 5 ml dịch lọc pha loãng đến vừa đủ 100 ml bằng *nước*. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở cực đại 273 nm.

Tính hàm lượng hydroclorothiazid, $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 520 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 273 nm.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

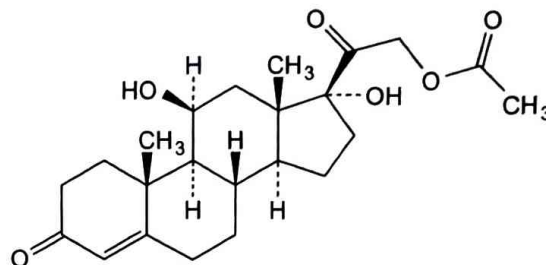
Loại thuốc

Thuốc lợi tiểu.

Hàm lượng thường dùng

25 mg, 100 mg.

HYDROCORTISON ACETAT



$C_{23}H_{32}O_6$

P.t.l: 404,5

Hydrocortison acetat là 11β,17-dihydroxy-3,20-dioxopregn-4-en-21-yl acetat, phải chứa từ 97,0 % đến 102,0 % $C_{23}H_{32}O_6$ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, khó tan trong ethanol khan và methylen clorid.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của hydrocortison acetat chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Trộn đều hỗn hợp gồm 1,2 thể tích *nước*, 8 thể tích *methanol (TT)* với hỗn hợp gồm 15 thể tích *ether (TT)* và 77 thể tích *methylen clorid (TT)*.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 25 mg chế phẩm trong *methanol (TT)*, pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi (dung dịch A). Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *methylen clorid (TT)*.

Dung dịch thử (2): Lấy 2 ml dung dịch A cho vào ống nghiệm thủy tinh 15 ml có nút thủy tinh mài hoặc nắp bằng polytetrafluoroethylen. Thêm 10 ml *dung dịch bão hòa kali hydrocarbonat trong methanol (TT)* và ngay lập tức sục khí *nitrogen (TT)* đi qua trong 5 min. Đậy nút ống nghiệm. Đun nóng trong cách thủy ở 45 °C trong 2 h 30 min, tránh ánh sáng. Sau đó để nguội.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg hydrocortison acetat chuẩn trong *methanol (TT)* và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi (dung dịch B). Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng *methylen clorid (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Lấy 2 ml dung dịch B cho vào ống nghiệm thủy tinh 15 ml có nút thủy tinh mài hoặc nắp bằng polytetrafluoroethylen. Thêm 10 ml *dung dịch bão hòa kali hydrocarbonat trong methanol (TT)* và ngay lập tức sục khí *nitrogen (TT)* đi qua trong 5 min. Đậy nút ống nghiệm. Đun cách thủy ở 45 °C trong 2 h 30 min, tránh ánh sáng. Sau đó để nguội.