

$$(A_T - A_D) \times (A_C - A_D) \times C$$

Trong đó:

A_T là độ hấp thụ của dung dịch thử.

A_D là độ hấp thụ của dung dịch dimeticon.

A_C là độ hấp thụ của dung dịch chuẩn.

C là phần trăm silic dioxyd trong simeticon chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

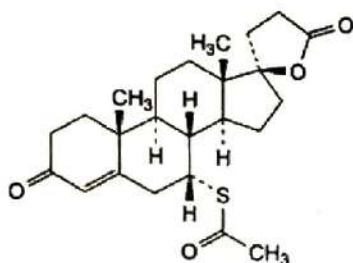
Loại thuốc

Chống đầy hơi.

Chế phẩm

Viên nén, viên nhai, nang, hỗn dịch đơn thành phần hoặc phối hợp.

SPIRONOLACTON



$C_{24}H_{32}O_4S$

P.t.l: 416,6

Spironolacton là (2'R)-7 α -(acetylsulfanyl)-3',4'-dihydro-5'H-spiro[androst-4-en-17,2'-furan]-3,5'-dion phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_{24}H_{32}O_4S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hay màu trắng hơi vàng, đa hình. Thực tế không tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

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 spironolacton chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong một thể tích tối thiểu methanol (TT), bốc hơi tới gần rồi tiến hành ghi lại phổ mới của cần.

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Nước - cyclohexan - ethyl acetat (1 : 24 : 75).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg spironolacton chuẩn trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l 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 tương ứng về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Thêm 2 ml dung dịch acid sulfuric (TT) 50 % (t/t) vào 10 mg chế phẩm và lắc, thu được dung dịch có màu cam với huỳnh quang xanh lục ánh vàng rõ. Đun nóng nhẹ dung dịch, màu chuyển thành đỏ đậm và khí hydro sulfid bay lên làm đen giấy tẩm chì acetat (TT). Thêm 10 ml nước, dung dịch chuyển màu vàng lục và vẫn đục hoặc xuất hiện tủa.

Góc quay cực riêng

Từ -41° đến -46°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

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

Pha động: Acetonitril - tetrahydrofuran - methanol (TT₁) - nước (15 : 20 : 425 : 540).

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - nước (50 : 50).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 2,5 ml tetrahydrofuran (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (2) thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 15 mg spironolacton chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, C, D, E và I) trong 1,0 ml hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 50,0 mg spironolacton chuẩn trong 2,5 ml tetrahydrofuran (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5,0 mg canrenon chuẩn (tạp chất F) trong 2,5 ml tetrahydrofuran (TT) và pha loãng thành 25,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 3,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm x 4,6 mm) được nhồi pha tinh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (3 μ m).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (1), (2) và (4).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của spironolacton.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo spironolacton chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A, C, D, E và I. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất F. Thời gian lưu tương đối so với spironolacton (thời gian lưu khoảng 26 min): Tạp chất A khoảng 0,95; tạp chất F khoảng 1,2; tạp chất C khoảng 1,5; tạp chất D khoảng 1,6; tạp chất E khoảng 1,7; tạp chất I khoảng 1,9.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất A so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm phân tách giữa pic tạp chất A và pic spironolacton.

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất F với hệ số hiệu chỉnh là 2,3.

Giới hạn:

Tạp chất I: Diện tích pic tạp chất I không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tạp chất E, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh, nếu cần, không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tạp chất A, C: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

Tạp chất 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 (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 7 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,7 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (2'R)-7 α -(acetylsulfanyl)-5'H-spiro[androst-4-en-17,2'-furan]-3,5'-dion (Δ 20-spirolacton).

Tạp chất B: (2'R)-7 α -(acetylsulfanyl)-4-bromo-3',4'-dihydro-5'H-spiro[androst-4-en-17,2'-furan]-3,5'-dion (4-bromospirolacton).

Tạp chất C: (2'R)-3',4'-dihydro-5'H-spiro[androst-4-en-17,2'-furan]-3,5'-dion (aldon).

Tạp chất D: (2'R)-7 α -(acetyldisulfanyl)-3',4'-dihydro-5'H-spiro

[androst-4-en-17,2'-furan]-3,5'-dion (disulfanyl-spirolacton).

Tạp chất E: (2'R)-7 β -(acetylsulfanyl)-3',4'-dihydro-5'H-spiro[androst-4-en-17,2'-furan]-3,5'-dion (7 β -spironolacton).

Tạp chất F: (2'R)-3',4'-dihydro-5'H-spiro[androst-4,6-dien-17,2'-furan]-3,5'-dion (canrenon).

Tạp chất G: (2'R)-7 α -(acetylsulfanyl)-6 β -hydroxy-3',4'-dihydro-5'H-spiro[androst-4-en-17,2'-furan]-3,5'-dion (6 β -hydroxy-spirolacton).

Tạp chất H: (2'S)-spiro[androst-4,6-dien-17,2'-oxiran]-3-on.

Tạp chất I: S-[17 α -(ethoxymethyl)-17-hydroxy-3-oxoandrost-4-en-7 α -yl] ethanethioat.

Hợp chất thiol tự do

Thêm 20 ml nước vào 2,0 g chế phẩm, lắc trong 1 min và lọc. Lấy 10 ml dịch lọc, thêm 0,05 ml dung dịch iod 0,05 M (TT) và 0,1 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) và trộn đều. Màu xanh lam xuất hiện.

Crom

Không được quá 50 phần triệu.

Lấy 0,20 g chế phẩm vào chén nung platin, thêm 1 g kali carbonat (TT) và 0,3 g kali nitrat (TT). Đun nóng nhẹ đến 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 cẩn 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 diphenylcarbaid (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 diphenylcarbaid (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 C₂₄H₃₂O₄S 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 C₂₄H₃₂O₄S 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 GF₂₅₄.

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_f giống với R_f của vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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 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 hàm lượng spironolacton đã hòa tan trong một viên từ 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 tinh 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 từ 5 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 1,5 %.

Tính hàm lượng phần trăm spironolacton trong viên dựa vào diện tích pic spironolacton 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

Lợi tiểu.

Hàm lượng thường dùng

25 mg, 50 mg.