

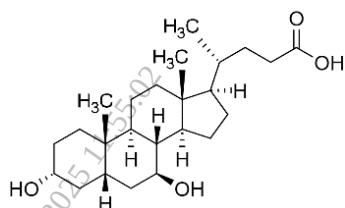
anhpt.qld_Pham Tuan Anh_22/01/2025 11:55:02

NGUYÊN LIỆU HÓA DƯỢC

anhpt.qld_Pham Tuan Anh_22/01/2025 11:55:02

ACID URSODEOXYCHOLIC

Ursodiol



$C_{24}H_{40}O_4$

P.t.l: 392,57

Acid ursodeoxycholic là acid 3 α ,7 β -dihydroxy-5 β -cholan-24-oic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{24}H_{40}O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong ethanol 96 % và acid acetic băng; hơi tan trong cloroform; khó tan trong ether; thực tế không tan trong nước.

Định tính

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

Nhiệt độ nóng chảy

Từ 200 °C đến 205 °C (Phụ lục 6.7).

Góc quay cực riêng

Từ 57° đến 62°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chứa 20 mg/ml chế phẩm trong ethanol 96 % (TT), đo ở 25 °C.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel (dày 0,25 mm) (Silica gel 60 - Merck là phù hợp).

Dung môi khai triển: Cloroform - acid acetic băng - nước (85 : 15 : 0,5).

Dung môi pha mẫu: Aceton - nước (9 : 1).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 40 mg/ml chế phẩm trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 600 μ g/ml acid chenodeoxycholic chuẩn (chenodiol chuẩn) trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 20 μ g/ml acid lithocholic chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng dung dịch thử bằng dung môi pha mẫu để được dung dịch chứa 40 μ g/ml chế phẩm.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 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. Phun dung dịch acid phosphomolybdic 20 % trong ethanol (TT), sấy ở 105 °C trong 5 min. Quan sát dưới ánh sáng thường.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Vết tạp chất có R_f tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) không được có kích thước lớn hơn hoặc đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (acid chenodeoxycholic không quá 1,5 %).

Vết tạp chất có R_f tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) không được có kích thước lớn hơn hoặc đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (acid lithocholic không quá 0,05 %).

Các vết tạp chất khác không được có kích thước lớn hơn hoặc đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (các tạp chất khác không quá 0,1 %).

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).

Pha động: Acetonitril - nước (55 : 45), điều chỉnh đến pH 3,0 bằng dung dịch *acid phosphoric* (TT) 0,6 M.

Dung dịch chuẩn nội: Dung dịch chứa epiandrosteron 4 mg/ml trong *methanol* (TT). Pha loãng dung dịch trên bằng pha động để được dung dịch chứa epiandrosteron 0,8 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa acid ursodeoxycholic chuẩn 4 mg/ml trong *methanol* (TT). Pha loãng dung dịch trên bằng pha động để được dung dịch chứa acid ursodeoxycholic 0,8 mg/ml. Trộn đều 1 thể tích dung dịch thu được và 1 thể tích dung dịch chuẩn nội.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 100 mg chế phẩm vào bình định mức 25 ml. Thêm *methanol* (TT) để hòa tan và vừa đủ đến vạch. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25 ml bằng pha động. Trộn đều 1 thể tích dung dịch thu được và 1 thể tích dung dịch chuẩn nội.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector chỉ số khúc xạ ở nhiệt độ 40 °C.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, thời gian lưu tương đối so với epiandrosteron của acid ursodeoxycholic là 0,74 và độ phân giải giữa pic acid ursodeoxycholic và pic epiandrosteron không nhỏ hơn 3,8, nếu độ phân giải chưa đạt yêu cầu, tăng thành phần nước trong pha động lên và độ lệch chuẩn tương đối của tỷ lệ diện tích pic acid ursodeoxycholic và epiandrosteron thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm acid ursodeoxycholic, C₂₄H₄₀O₄, trong chế phẩm dựa vào tỷ lệ diện tích pic acid ursodeoxycholic và epiandrosteron thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₂₄H₄₀O₄ của acid ursodeoxycholic chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Nhóm acid mật và dẫn xuất.

Chế phẩm

Viên nén, nang, hỗn dịch uống.