

Định tính

Chèn một miếng bông thủy tinh vào đáy của cột sắc ký có chiều dài khoảng 20 cm và đường kính khoảng 2,5 cm. Trộn đều 8 ml *nitromethan* (TT) với khoảng 7 g silica gel dùng cho sắc ký cột trong một cốc có mỗ 150 ml cho đến khi đồng nhất, chuyển khối silica gel này vào trong cột sắc ký, dùng một đầu thủy tinh thích hợp gõ nhẹ để nén khối silica gel. Đặt một miếng bông thủy tinh lên trên bề mặt khối silica gel. Pha loãng một lượng dung dịch chế phẩm với *n-heptan* (TT) để thu được dung dịch có nồng độ progesteron khoảng 1 mg/ml. Chuyển 4 ml dung dịch trên vào cột sắc ký đã nhồi, rót từ từ 300 ml *n-heptan* (TT) qua cột, loại bỏ khoảng 120 ml dịch sắc ký ban đầu. Tập trung dịch sắc ký còn lại vào trong một cốc có mỗ 250 ml. Bốc hơi dung môi dưới dòng khí nitrogen trên nồi cách thủy đến khi còn khoảng 50 ml, chuyển dung dịch còn lại vào cốc có mỗ 100 ml và bốc hơi dung môi đến khô. Loại bỏ hoàn toàn vết *n-heptan* bằng cách thêm 1 ml *methanol* (TT) và bốc hơi đến khô. Để khô cần trong bình hút ẩm chứa silica gel trong 4 h.

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cần phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của progesteron chuẩn được điều chế như trên.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Pha động: *Ethanol* 96 % - nước (11 : 9).

Dung dịch thử: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương khoảng 100 mg progesteron vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml *tetrahydrofuran* (TT) để hòa tan, thêm *ethanol* 96 % (TT) đến định mức. Hút chính xác 8,0 ml dung dịch trên vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *ethanol* 96 % (TT) đến định mức, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg progesteron chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm 10 ml *tetrahydrofuran* (TT) để hòa tan, thêm *ethanol* 96 % (TT) đến định mức, trộn đều. Hút chính xác 8,0 ml dung dịch trên vào bình định mức 100 ml và pha loãng bằng *ethanol* 96% (TT) đến định mức, trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm), được nhồi pha tĩnh C (5 μm). Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dimethyl sulfoxid và xác định thời gian lưu t_R của pic chất không lưu giữ này. Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và ghi lại pic đáp ứng. Thừa số dung lượng k' đối với progesteron không được ít hơn 2,0, hệ số đối xứng không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng progesteron, $C_{21}H_{30}O_2$, dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{21}H_{30}O_2$ của progesteron chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

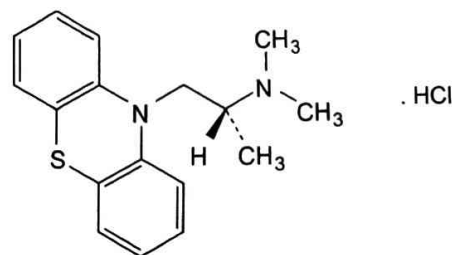
Loại thuốc

Hormon progestin.

Hàm lượng thường dùng

50 mg/ml.

PROMETHAZIN HYDROCLORID



và đồng phân đối quang

$C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$

P.t.l: 320,9

Promethazin hydroclorid là (2*RS*)-*N,N*-dimethyl-1-(10*H*-phenothiazin-10-yl)propan-2-amin hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{17}H_{20}N_2S \cdot HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng nhạt. Rất tan trong nước, dễ tan trong *ethanol* 96 % và methylen clorid.

Chảy ở khoảng 222 °C, kèm theo phân hủy.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, D.

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 promethazin hydroclorid chuẩn.

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

Bản mỏng: *Kieselguhr*. Nhúng bản mỏng ngập 5 mm trong dung dịch chứa *phenoxyethanol* (TT) 10 % (tt/tt) và *macrogol* 300 (TT) 50 g/l trong *aceton* (TT), để dung môi chạy lên ít nhất 17 cm. Lấy ra và dùng bản mỏng ngay.

Dung môi khai triển: Hỗn hợp gồm 50 ml *ether dầu hòa* (50 °C đến 70 °C) (TT) và 1 ml *diethylamin* (TT) đã được trung hòa bằng *phenoxyethanol* (TT) (thêm 3 ml đến 4 ml *phenoxyethanol* (TT) vào hỗn hợp dung môi trên, lắc, gạn và sử dụng lớp chất lỏng phía trên).

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg promethazin

hydroclorid chuẩn trong *cloroform* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra đặt dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm trong vài phút rồi quan sát. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí, màu huỳnh quang và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Phun dung dịch *acid sulfuric* (TT) 10 % (tt/tt) trong *ethanol* 96 % (TT), màu của vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với màu của vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu và bền trong ít nhất 20 min.

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 3 ml *nước*, thêm từng giọt 1 ml *acid nitric đậm đặc* (TT), tủa xuất hiện và nhanh chóng hòa tan tạo ra dung dịch màu đỏ, chuyển sang màu vàng cam và sau đó là màu vàng. Đun nóng, dung dịch chuyển thành màu vàng cam và xuất hiện tủa màu đỏ cam.
D. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 4,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Đo ngay sau khi pha.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành tránh ánh sáng và chuẩn bị các dung dịch trước khi dùng.

Pha động: *Methanol* - *acetonitril* - dung dịch đệm pH 7,0 (20 : 30 : 50).

Dung dịch đệm pH 7,0: Dung dịch *kali dihydrophosphat* (TT) 3,4 g/l đã được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng *dung dịch kali hydroxyd* 2 M (TT).

Hỗn hợp dung môi: *Triethylamin* - *methanol* (1 : 1000).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,5 mg promethazin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất A, B và C) trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg tạp chất D chuẩn của promethazin trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký có các nhóm liên kết phân cực (5 μ m).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μ l.

Cách tiến hành:

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

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo promethazin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của tạp chất A, B và C. Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất D.

Thời gian lưu tương đối so với promethazin (thời gian lưu khoảng 18 min): Tạp chất D khoảng 0,2; tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất B khoảng 1,4; tạp chất A khoảng 1,8. 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 B và pic của tạp chất A ít nhất là 2,0. Sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) phải tương tự sắc ký đồ cung cấp kèm theo promethazin chuẩn dùng để định tính pic.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 0,5.

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 8 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,8 %).

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

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Tạp đơn 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 (2) (0,10 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 12 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,2 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Phenothiazin.

Tạp chất B: (2RS)-N,N-dimethyl-2-(10H-phenothiazin-10-yl)propan-1-amin (isopromethazin).

Tạp chất C: (2RS)-N-methyl-1-(10H-phenothiazin-10-yl)propan-2-amin.

Tạp chất D: (2RS)-N,N-dimethyl-1-(10H-phenothiazin-10-yl)propan-2-amin S-oxyl.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 1,0 g trong 5 ml *nước*, thêm 5 ml *aceton* (TT) và 5 ml *dung dịch đệm acetat pH 3,5* (TT), lọc.

Lấy dịch lọc tiến hành thử theo Phương pháp 5. Dùng 5 ml

dung dịch chì mẫu 2 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; 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ)* và 50 ml *ethanol 96 % (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 32,09 mg $C_{17}H_{21}ClN_2S$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Đối kháng thụ thể histamin H_1 (chống dị ứng),

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm, sirô, kem bôi da.

KEM PROMETHAZIN HYDROCLORID

Là kem bôi da chứa promethazin hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc mềm dùng trên da và niêm mạc” (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng promethazin hydroclorid, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Kem màu trắng đục, thể chất mềm, mịn, đồng nhất.

Định tính

A. Chuyển một lượng chế phẩm tương ứng với khoảng 50 mg promethazin hydroclorid, vào cốc có mỏ dung tích 100 ml. Thêm 25 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)*, làm nóng trong cách thủy ở 60 °C, lắc siêu âm 5 min. Làm lạnh trong nước đá 30 min, lọc, chuyển dịch lọc vào bình gạn dung tích 100 ml. Thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và 4 ml *carbon disulfid (TT)*, lắc kỹ trong 2 min. Lấy lớp dịch chiết carbon disulfid, ly tâm (nếu cần) và lọc qua giấy lọc khô để thu được dung dịch trong. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của dung dịch thu được phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của dung dịch promethazin hydroclorid chuẩn được chuẩn bị như sau: Hòa tan 50 mg promethazin hydroclorid chuẩn trong

25 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT)* và chuyển vào bình gạn dung tích 100 ml. Thêm 2 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)* và 4 ml *carbon disulfid (TT)*, lắc kỹ trong 2 min. Lấy lớp dịch chiết carbon disulfid, ly tâm (nếu cần) và lọc qua giấy lọc khô để thu được dung dịch trong. 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 promethazin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: Nước đã được điều chỉnh đến pH 2,3 bằng *acid acetic băng - methanol* (55 : 45). Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.
Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm, tương ứng với khoảng 10 mg promethazin hydroclorid, vào cốc có mỏ dung tích 100 ml. Thêm khoảng 30 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*, làm nóng trong cách thủy ở 60 °C và siêu âm khoảng 3 min. Lặp lại quá trình hòa tan trên thêm hai lần nữa, mỗi lần với 10 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Chuyển toàn bộ dung dịch trong cốc vào bình định mức dung tích 50 ml, tráng rửa cốc bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và gộp dịch rửa vào bình định mức. Để nguội và thêm *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, trộn đều. Làm lạnh trong nước đá trong khoảng 30 min. Lọc qua giấy lọc và bỏ dịch lọc đầu, sau đó để dịch lọc về nhiệt độ phòng. Hút chính xác 5,0 ml dịch lọc trên vào bình định mức 50 ml và pha loãng bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* vừa đủ đến vạch, trộn đều.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch promethazin hydroclorid chuẩn 0,002 % trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

Điều kiện sắc ký:

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

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

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký:

Tiến hành sắc ký lặp lại 6 lần đối với dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi: số đĩa lý thuyết của cột, tính theo pic promethazin hydroclorid, không dưới 3000; độ phân giải giữa pic promethazin hydroclorid và pic tạp (có thời gian lưu tương đối khoảng 1,1 - 1,2) ít nhất là 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic promethazin hydroclorid không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng phần trăm promethazin hydroclorid, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, trong chế phẩm so với lượng ghi trên nhãn, dựa theo diện tích pic promethazin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$ đã biết của promethazin hydroclorid chuẩn.