

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

đưa thủy tinh cọ vào thành ống nghiệm để tạo vữa, để yên 3 h đến 4 h và lọc. Các tinh thể thu được, sau khi rửa bằng *methanol* (TT) và làm khô, có nhiệt độ nóng chảy khoảng 160 °C (Phụ lục 6.7).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml *dung dịch acid hydrochloric* 0,01 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu và pha loãng dịch lọc với *dung dịch acid hydrochloric* 0,01 M (TT) để được dung dịch có nồng độ thích hợp. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 249 nm, dùng *dung dịch acid hydrochloric* 0,01 M (TT) làm mẫu trắng. Tính lượng promethazin hydroclorid, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, đã hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 910 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 249 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng promethazin hydroclorid, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: *Diethylamin* - *aceton* - *hexan* (5 : 10 : 85).

Dung dịch thử: Chiết một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 0,1 g promethazin hydroclorid với 10 ml hỗn hợp dung môi *methanol* - *diethylamin* (95 : 5), lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch isopromethazin hydroclorid chuẩn nồng độ 0,01 % trong hỗn hợp dung môi *methanol* - *diethylamin* (95 : 5).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 200 thể tích bằng hỗn hợp dung môi *methanol* - *diethylamin* (95 : 5).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch mới pha ở trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết tương ứng với isopromethazin không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1 %); bất kỳ vết phụ nào khác không được đậm hơn vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %). Bỏ qua bất kỳ vết nào tại điểm chấm sắc ký.

Định lượng

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng. Cân 20 viên (đã loại bỏ lớp bao, nếu cần), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một

PROPRANOLOL HYDROCLORID

lượng bột viên tương ứng khoảng 25 mg promethazin hydroclorid, chuyển vào một cối nhỏ, thêm 5 ml *dung dịch acid hydrochloric* 2 M (TT) và nghiền kỹ. Dùng 100 ml *nước* chuyển vào bình định mức 250 ml, lắc 15 min và thêm *nước* đến định mức. Trộn đều, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Lấy chính xác 5 ml dịch lọc chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 10 ml *dung dịch acid hydrochloric* 0,1 M (TT) và thêm *nước* đến định mức, trộn đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 249 nm ± 1 nm, mẫu trắng là *dung dịch acid hydrochloric* 0,01 M (TT). Tính hàm lượng promethazin hydroclorid, $C_{17}H_{20}N_2S.HCl$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 910 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 249 nm.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nơi khô mát.

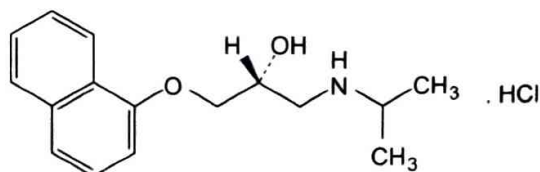
Loại thuốc

Kháng histamin, chống dị ứng.

Hàm lượng thường dùng

15 mg, 25 mg.

PROPRANOLOL HYDROCLORID



và đồng phân đối quang

$C_{16}H_{21}NO_2.HCl$

P.t.l: 295,8

Propranolol hydroclorid là (2*RS*)-1-[(1-methylethyl)amino]-3-(naphthalen-1-yloxy)propan-2-ol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{16}H_{21}NO_2.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng. Tan trong *nước* và trong *ethanol* 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, 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 propranolol hydroclorid chuẩn.

B. Điểm chảy từ 163 °C đến 166 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Amoniac* 18 M - *methanol* (1 : 99).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 1 ml *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg propranolol hydroclorid chuẩn trong 1 ml *methanol* (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Sấy khô bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C và phun *dung dịch anisaldehyd* (TT). Sấy bản mỏng ở nhiệt độ 100 °C đến 105 °C đến khi các vết hiện rõ (khoảng 10 min đến 15 min). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

D. Chế phẩm cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn màu của dung dịch màu chuẩn số 6 trong dãy dung dịch chuẩn có gam màu gần với gam màu của dung dịch chế phẩm nhất (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd* (TT) và pha loãng thành 20 ml bằng cùng dung môi. Thêm 0,2 ml *dung dịch đỏ methyl* (TT) và 0,2 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N* (CĐ), dung dịch có màu đỏ. Thêm 0,4 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N* (CĐ), dung dịch có màu vàng.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,6 g *natri laurylsulfat* (TT) và 0,31 g *tetrabutylamoni dihydrophosphat* (TT) trong hỗn hợp gồm 1 ml *acid sulfuric* (TT), 450 ml *nước* và 550 ml *acetonitril* (TT), điều chỉnh đến pH 3,3 bằng *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg propranolol hydroclorid chuẩn dùng kiểm tra hiệu năng cột trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.

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

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 292 nm.

Thời gian cân bằng cột ít nhất là 30 min.

Tốc độ dòng: 1,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 7 lần thời gian lưu của propranolol.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo propranolol hydroclorid chuẩn dùng kiểm tra hiệu năng cột để xác định pic của tạp chất A.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), pic tạp chất A và pic propranolol phải tách nhau đến đường nền.

Giới hạn:

Tạp đơn bất kỳ: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,4 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (2RS)-3-(naphthalen-1-yloxy)propan-1,2-diol (dẫn chất diol).

Tạp chất B: 1,1'-[(1-methylethyl)imino]bis[3-(naphthalen-1-yloxy)propan-2-ol] (dẫn chất tertiary amin).

Tạp chất C: 1,3-bis(naphthalen-1-yloxy)propan-2-ol (dẫn chất bis-ether).

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp *nước - methanol* (15 : 85) và pha loãng thành 20 ml với cùng hỗn hợp dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được thử theo phương pháp 2. Chuẩn bị dung dịch chì mẫu 1 phần triệu bằng cách pha loãng *dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb* (TT) với hỗn hợp *nước - methanol* (15 : 85).

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 25 ml *ethanol 96 %* (TT).

Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ) tương đương với 29,58 mg C₁₆H₂₂ClNO₂.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Chẹn beta-adrenergic.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén.