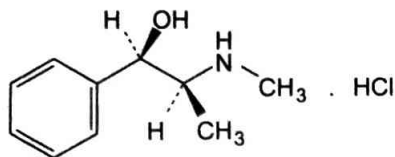


EPHEDRIN HYDROCLORID



$C_{10}H_{15}NO.HCl$

P.t.1: 201,7

Ephedrin hydroclorid là (1*R*,2*S*)-2-(methylamino)-1-phenylpropan-1-ol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{10}H_{15}NO.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 %. Chảy ở khoảng 219 °C (Phụ lục 6.7).

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E.

Nhóm II: B, C, 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 ephedrin hydroclorid chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Hệ dung môi: Metylen clorid - amoniac - 2-propanol (5 : 15 : 80).

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg ephedrin hydroclorid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

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 2/3 bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí, sau đó phun *dung dịch ninhydrin* (TT) lên và sấy ở 110 °C trong 5 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, màu sắc và kích thước.

C. Chế phẩm phải đạt yêu cầu của phép thử Góc quay cực riêng.

D. Lấy 0,1 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), thêm 1 ml nước, 0,2 ml dung dịch đồng sulfat 12,5 % (TT) và 1 ml dung dịch natri hydroxyd 42 % (TT), dung dịch sẽ có màu tím. Lắc dung dịch thu được với 2 ml methylen clorid (TT). Lóp dưới (lóp dung môi) có màu xám đậm và lóp trên (lóp nước) có màu xanh.

E. Lấy 5 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch), thêm 5 ml nước, dung dịch phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 5,00 g chế phẩm trong nước cất và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Lấy 10 ml dung dịch S, thêm 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT) và 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ). Dung dịch thu được có màu vàng. Thêm 0,4 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ), dung dịch thu được phải có màu đỏ.

Góc quay cực riêng

Từ -33,5° đến -35,5°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Pha loãng 12,5 ml dung dịch S thành 25,0 ml bằng nước để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - dung dịch amoni acetat 1,16 % được điều chỉnh đến pH 4,0 bằng acid acetic băng (6 : 94).

Dung dịch thử: Hòa tan 75 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): 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.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg chế phẩm và 5 mg pseudoephedrin hydroclorid chuẩn vào pha động và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh phenylsilyl silica gel hình cầu dùng cho sắc ký (3 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 257 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

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

Thời gian lưu tương đối so với ephedrin (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất B (pseudoephedrin) khoảng 1,1; tạp chất A khoảng 1,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của ephedrin với pic của tạp chất B ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với hệ số hiệu chỉnh là 0,4.

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

Tạp chất khác: 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 (1) (0,1 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất A không được lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

THUỐC TIÊM EPHEDRIN HYDROCLORID

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (-)-(1R)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-on.

Tạp chất B: (1S,2S)-2-(methylamino)-1-phenylpropan-1-ol (pseudoephedrin).

Sulfat

Không được quá 100 phần triệu (Phụ lục 9.4.14).

Lấy 15 ml dung dịch S để thử.

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 0,150 g chế phẩm trong 50 ml *ethanol* 96 % (TT) và thêm 5,0 ml *dung dịch acid hydrochloric* 0,01 N (CĐ). 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). Đọc thể tích *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) thêm vào giữa 2 điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) tương đương với 20,17 mg $C_{10}H_{15}NO.HCl$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chủ vận beta-adrenergic.

Chế phẩm

Cồn thuốc, thuốc nhỏ mũi, viên nén, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM EPHEDRIN HYDROCLORID

Là dung dịch vô khuẩn của ephedrin hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng ephedrin hydroclorid, $C_{10}H_{15}NO.HCl$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

A. Lấy 1 thể tích chế phẩm có chứa khoảng 0,1 g ephedrin hydroclorid thêm 2 ml *dung dịch acid hydrochloric* 2 M, chiết 2 lần mỗi lần với 20 ml *cloroform* (TT) và bỏ lớp

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

cloroform. Kiểm hóa lớp nước với *dung dịch amoniac* 5 M (TT) và chiết 2 lần mỗi lần với 30 ml hỗn hợp 3 thể tích *cloroform* (TT) và 1 thể tích *ethanol* (TT). Làm khan dịch chiết với *natri sulfat khan* (TT). Lọc và làm bay hơi dịch lọc tới khô ở áp suất 2 kPa. Đun nóng nhẹ để đuổi hết dung môi. Phở hấp thụ hồng ngoại của cặn (Phụ lục 4.2) phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của ephedrin. B. Trong mục Tạp chất liên quan, trên sắc ký đồ thu được, vết chính của dung dịch thử (2) phải phù hợp với vết chính của dung dịch đối chiếu (2) về vị trí, màu sắc và kích thước.

pH

4,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel* G.

Dung môi khai triển: *Propan-2-ol* - *amoniac* đậm đặc - *cloroform* (80 : 15 : 5)

Dung dịch thử (1): Pha loãng 1 thể tích chế phẩm với nước để thu được dung dịch có chứa ephedrin hydroclorid 0,5 %.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử (1) thành 5 thể tích với *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử (1) thành 200 thể tích với *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch ephedrin hydroclorid chuẩn 0,1 % trong *methanol* (TT).

Cách tiến hành: Chấm 20 μ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Sau khi triển khai sắc ký, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí rồi phun *dung dịch ninhydrin* 0,2 % (TT), sau đó làm nóng ở 100 °C trong 5 min. Trên sắc ký đồ thu được, bất kỳ vết phụ nào của dung dịch thử (1) cũng không được đậm hơn vết chính của dung dịch đối chiếu (1), không kể các vết có màu sáng hơn màu nền của lớp mỏng.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch *dioctyl natri sulfosuccinat* 0,005 M trong hỗn hợp 65 thể tích *methanol* (TT), 35 thể tích nước và 1 thể tích *acid acetic* băng (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch ephedrin hydroclorid chuẩn 0,1 % trong *methanol* 65 %.

Dung dịch thử: Pha loãng 1 thể tích chế phẩm với *methanol* 80 % để thu được dung dịch có chứa ephedrin hydroclorid 0,1 %.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (20 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μ m) (Nucleosil C18 là phù hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 263 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

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