

PETHIDIN HYDROCLORID

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

vạch, lắc đều và lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 2 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, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic perindopril *tert*-butylamin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %; hệ số đối xứng của pic perindopril *tert*-butylamin không lớn hơn 2,0.

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

Tính hàm lượng perindopril *tert*-butylamin, C₁₉H₃₂N₂O₅.C₄H₁₁N, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic perindopril *tert*-butylamin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của C₁₉H₃₂N₂O₅.C₄H₁₁N trong perindopril *tert*-butylamin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

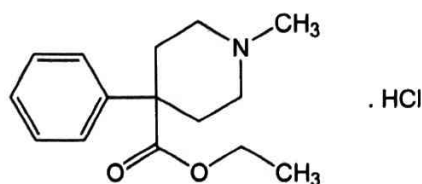
Loại thuốc

Điều trị tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

2 mg, 4 mg và 8 mg.

PETHIDIN HYDROCLORID



C₁₅H₂₁NO₂.HCl

P.t.l: 283,8

Pethidin hydroclorid là ethyl-1-methyl-4-phenyl-piperidin-4-carboxylat hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₁₅H₂₁NO₂.HCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Sản xuất: Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm thì quy trình sản xuất phải được thẩm định để chứng minh giới hạn tạp chất B không quá 0,1 phần triệu.

Tính chất

Bột kết tinh trắng. Rất dễ tan trong nước, dễ tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong ether.

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 pethidin hydroclorid chuẩn.

B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 187 °C đến 190 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *ethanol* (TT) và thêm 10 ml *dung dịch acid picric 1 %* (TT). Tủa tinh thể thu được sau khi rửa với nước và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C chảy trong khoảng 186 °C đến 193 °C. Trộn đều đồng lượng tủa thu được và chế phẩm, xác định điểm chảy của hỗn hợp. Điểm chảy của hỗn hợp phải thấp hơn điểm chảy của tủa ít nhất là 20 °C (Phụ lục 6.7).

D. Thêm 5 ml *nước* vào 5 ml *dung dịch S*. *Dung dịch này* cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd* (TT) và pha loãng thành 25 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

Thêm 0,2 ml *dung dịch đỏ methyl* (TT) và 0,2 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N* (CD) vào 10 ml *dung dịch S*. *Dung dịch này* màu vàng. Thêm 0,3 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N* (CD), *dung dịch chuyển sang đỏ*.

Tạp chất B

Không được quá 10 phần triệu đối với chế phẩm không dùng pha tiêm.

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A. Hỗn hợp đồng thể tích *dung dịch natri peclorat 4,2 %* và *dung dịch acid phosphoric 1,16 %*, điều chỉnh đến pH 2,0 bằng *triethylamin* (TT).

Pha động B: *Acetonitril* (TT).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp *acetonitril - nước* (20 : 80) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng hỗn hợp *dung môi*.

Dung dịch thử (2): Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 20 thể tích *acetonitril* (TT) và 80 thể tích *nước* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng hỗn hợp *dung môi*.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 0,5 ml *dung dịch thử (1)* thành 100,0 ml bằng hỗn hợp *acetonitril - nước* (20 : 80).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg tạp chất A (*1-methyl-4-phenylpiperidin*) trong hỗn hợp *acetonitril - nước* (20 : 80) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng hỗn hợp *dung môi*.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 12,5 mg tạp chất B (*1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridin*) trong hỗn hợp *acetonitril - nước* (20 : 80) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng hỗn hợp *dung môi*. Pha loãng 1,0 ml *dung dịch* thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp *acetonitril - nước* (20 : 80).

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp *acetonitril* - nước (20 : 80).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *spherical end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm) với diện tích bề mặt 340 m²/g, kích thước lỗ 10 nm và chứa 19 % carbon.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 15	80 → 75	20 → 25
15 - 31	75 → 55	25 → 45
31 - 40	55	45
40 - 41	55 → 80	45 → 20
41 - 50	80	20

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

Thời gian lưu tương đối so với pethidin (khoảng 24 min):
Tạp chất B khoảng 0,66, tạp chất A khoảng 0,68.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), tỷ lệ tín hiệu - nhiễu tối thiểu là 10 cho pic đầu tiên và tỷ lệ đỉnh - hõm (H_p/H_v) tối thiểu là 4 trong đó H_p là chiều cao của pic tạp chất B và H_v là chiều cao của điểm thấp nhất trên đường cong tách pic này từ tạp chất A.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), diện tích pic tương ứng với tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trong dung dịch đối chiếu (4).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành như trong phần Tạp chất B với những thay đổi sau:

Tiến hành sắc ký với 20 μl dung dịch thử (1) và dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1):

Diện tích pic của bất kỳ tạp chất nào không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

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

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

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 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 0,220 g chế phẩm trong 50 ml *ethanol* (TT), thêm 5,0 ml dung dịch *acid hydrochloric* 0,01 N (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch *natri hydroxyd* 0,1 N (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích dung dịch *natri hydroxyd* 0,1 N (CD) thêm vào giữa 2 điểm uốn.

1 ml dung dịch *natri hydroxyd* 0,1 N (CD) tương đương với 28,38 mg $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$.

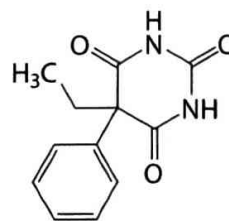
Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giảm đau.

PHENOBARBITAL



$C_{12}H_{12}N_2O_3$

P.t.l: 232,2

Phenobarbital là 5-ethyl-5-phenylpyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{12}H_{12}N_2O_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong *ethanol* 96 %. Tạo thành hợp chất tan trong nước với *hydroxyd*, *carbonat* kiềm và với *amoniac*.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

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 phenobarbital chuẩn.

B. Xác định điểm chảy (Phụ lục 6.7) của chế phẩm và của hỗn hợp đồng lượng chế phẩm với phenobarbital chuẩn. Điểm chảy của chế phẩm và của hỗn hợp phải ở khoảng 176 °C. Sự khác biệt về điểm chảy của 2 mẫu trên không được quá 2 °C.

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: Là lớp dưới của hỗn hợp gồm *amoniac* - *ethanol* 96 % - *cloroform* (5 : 15 : 80).