https://nhathuocngocanh.com/

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 m^2/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).

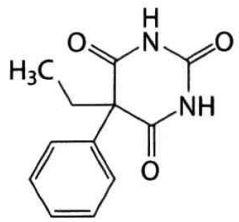
Tro sulfat
Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng
Hòa tan 0,220 g chế phẩm trong 50 ml *ethanol (TT)*, thêm 5,0 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*. 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 (CĐ)* thêm vào giữa 2 điểm uốn.
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 28,38 mg $C_{15}H_{21}NO_2.HCl$.

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 GF_{254}.
Dung môi khai triển: Là lớp dưới của hỗn hợp gồm *amoniac - ethanol 96 % - cloroform* (5 : 15 : 80).

https://nhathuocngocanh.com/

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong *ethanol 96 % (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.
Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg phenobarbital chuẩn trong *ethanol 96 % (TT)* pha loãng thành 10,0 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 khoảng 2/3 chiều dài bản mỏng. Quan sát ngay bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
D. Phản ứng đặc trưng của barbiturat có hydro ở nhóm NH không bị thay thế (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch
Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 4 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* và 6 ml *nước*. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu V_6 (Phụ lục 9.3 phương pháp 2).

Giới hạn acid
Đun sôi 1,0 g chế phẩm với 50 ml *nước* trong 2 min, để nguội rồi lọc.
Thêm 0,15 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* vào 10,0 ml dịch lọc, dung dịch có màu vàng cam. Để chuyển sang màu vàng, thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* sử dụng không được quá 0,1 ml.

Tạp chất liên quan
Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
Pha động: Hòa tan 6,60 g *natri acetat (TT)* trong 900 ml *nước*, thêm 3 ml *acid acetic băng (TT)*, điều chỉnh đến pH 4,5 bằng *acid acetic băng (TT)* và pha loãng thành 1000 ml bằng *nước*. Trộn 60 thể tích dung dịch thu được và 40 thể tích *methanol (TT)*.
Dung dịch thử: Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong 5,0 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 25,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (1): Trộn 1,0 ml dung dịch thử với 20,0 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Trộn 1,0 ml dung dịch thu được với 2,0 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động.
Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của phenobarbital và 5,0 mg tạp chất B chuẩn của phenobarbital trong 2,0 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động. Trộn 1,0 ml dung dịch thu được với 20,0 ml *methanol (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.
Điều kiện sắc ký:
Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 µm).
Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.
Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
Thể tích tiêm: 20 µl.
Cách tiến hành:
Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,1 lần thời gian lưu của phenobarbital.
Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A và B.
Thời gian lưu tương đối so với phenobarbital (thời gian lưu khoảng 14 min): Tạp chất A khoảng 0,2; tạp chất B khoảng 0,3.
Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của tạp chất B ít nhất là 1,5.
Giới hạn:
Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).
Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,15 %).
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 (1) (0,10 %).
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 (1) (0,2 %).
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 (1) (0,05 %).
Ghi chú:
Tạp chất A: (5*RS*)-5-ethyl-2,6-diimino-5-henyltetrahydropyrimidin-4(1*H*)-on.
Tạp chất B: (5*RS*)-5-ethyl-6-imino-5-phenyldihydropyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion.
Tạp chất C: 5-methyl-5-phenylpyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion.

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 0,200 g chế phẩm trong 40 ml *ethanol 96 % (TT)* và thêm 20 ml *nước*. 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).
1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 23,22 mg $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

Bảo quản
Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc
Thuốc an thần nhóm barbiturat.

Chế phẩm
Cồn thuốc, viên nén.