

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,20 g chế phẩm trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml bằng *ethanol* 96 % (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg phenylpropanolamin hydroclorid chuẩn trong *ethanol* 96 % (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10 ml bằng *ethanol* 96 % (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 20 mg norpseudoephedrin hydroclorid chuẩn trong *ethanol* 96 % (TT), thêm 1 ml dung dịch thử (1) và pha loãng thành 10 ml bằng *ethanol* 96 %.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 60 mg amoni clorid (TT) trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Trước khi chấm sắc ký, phun lên bản mỏng *dung dịch natri tetraborat* 2 % (8 ml cho bản mỏng kích thước 10 cm × 20 cm). Để khô bản mỏng dưới một luồng khí lạnh trong 30 min. Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên thành dải có kích thước 10 mm × 3 mm. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 10 cm. Sấy khô bản mỏng dưới một luồng khí ẩm đến khi dung môi bay hết, để nguội. Phun *dung dịch ninhydrin* 0,2 % trong *ethanol* 96 % và sấy bản mỏng ở 110 °C trong 15 min.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào, ngoài vết chính và vết tương ứng với amoni clorid, không được đậm hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) cho 2 vết tách rõ rệt.

Phenylpropanonamin

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrocloric* 0,01 N (CĐ) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 283 nm không được lớn hơn 0,10.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4).

Lấy 12 ml dung dịch S tiến hành theo phương pháp 1. Dùng *dung dịch chì mẫu 1 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, 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 0,1500 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 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 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 hai điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) tương đương với 18,77 mg $C_9H_{13}NO.HCl$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

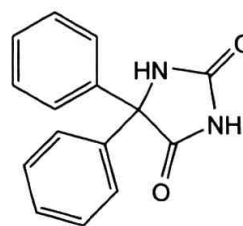
Loại thuốc

Thuốc giống thần kinh giao cảm.

Chế phẩm

Viên nén, nang phối hợp.

PHENYTOIN



$C_{15}H_{12}N_2O_2$

P.t.l: 252,3

Phenytoin là 5,5-diphenylimidazolidin-2,4-dion, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{15}H_{12}N_2O_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong *ethanol* 96 %, rất khó tan trong methylen clorid, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của phenytoin chuẩn.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml *dung dịch natri hydroxyd* 1 M (TT) và 20 ml nước.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 45 ml nước vào 1,0 g chế phẩm, đun sôi khoảng 2 min, để nguội và lọc. Rửa phễu lọc bằng nước không có carbon dioxyd (TT), gộp dịch lọc và dịch rửa rồi pha loãng thành 50 ml bằng nước không có carbon dioxyd (TT).

Lấy 10 ml dung dịch thu được, thêm 0,15 ml *dung dịch đỏ methyl* (TT), lượng *dung dịch acid hydrocloric* 0,01 N (CĐ) cần dùng để làm màu của chỉ thị chuyển sang màu đỏ không quá 0,5 ml.

Lấy 10 ml dung dịch thu được, thêm 0,15 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*, lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* cần dùng để làm màu của chỉ thị chuyển sang màu xanh lam không quá 0,5 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol (TT₂) - acetonitril TT₁ - dung dịch đệm amoni dihydrophosphat 0,575 % đã được chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (20 : 35 : 45).

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

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 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 2 mg 2,2-diphenylglycin (TT) (tạp chất C) trong 100,0 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10 mg phenytoin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất D và E) trong pha động, thêm 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và pha loãng thành 10,0 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 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (3).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của phenytoin.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo phenytoin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất C, D và E.

Thời gian lưu tương đối so với phenytoin (thời gian lưu khoảng 4 min): Tạp chất C khoảng 0,5; tạp chất D khoảng 0,6; tạp chất E khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất D và pic của tạp chất E ít nhất là 3,5.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất D là 1,7; tạp chất E là 1,4.

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

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 (1) (0,2 %).

Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (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 (1) (0,10 %).

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

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: Diphenylmethanon (benzophenon).

Tạp chất B: Diphenylethandion (benzil).

Tạp chất C: Acid amino(diphenyl)acetic (2,2-diphenylglycin).

Tạp chất D: 3a,6a-diphenyltetrahydroimidazo[4,5-d]imidazol-2,5(1H,3H)-dion.

Tạp chất E: Acid (carbamoylamino)(diphenyl)acetic.

Tạp chất F: 5-(4-methylphenyl)-5-phenylimidazolidin-2,4-dion.

Kim loại nặng

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

Lấy 2,0 g chế phẩm thử theo phương pháp 3. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 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 0,200 g chế phẩm trong 50 ml *dimethylformamid (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri methoxyd 0,1 M (CĐ)*, xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch natri methoxyd 0,1 M (CĐ)* tương đương với 25,23 mg C₁₅H₁₂N₂O₂.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc chống động kinh.

Chế phẩm

Kem, thuốc mỡ, viên nén.

VIÊN NÉN PHENYTOIN

Là viên nén hay viên nén bao phim chứa phenytoin natri. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng phenytoin natri, C₁₅H₁₁N₂NaO₂, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.