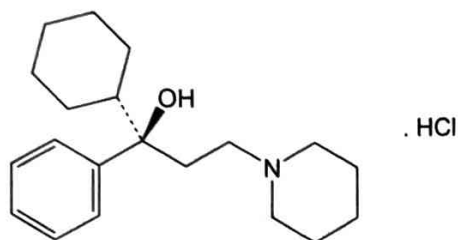


TRIHXYPHENIDYL HYDROCLORID



và đồng phân đối quang

$C_{20}H_{31}NO.HCl$

P.t.l: 337,9

Trihexyphenidyl hydroclorid là (1*RS*)-1-cyclohexyl-1-phenyl-3-(piperidin-1-yl)propan-1-ol hydroclorid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{20}H_{31}NO.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng. Khó tan trong nước, hơi ít tan trong ethanol 96 % và methylen clorid.

Điểm chảy khoảng 250 °C, kèm theo sự phân hủy.

Định tính

Có thể chọn 1 trong 2 nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

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

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi triển khai: Diethylamin - hexan (5 : 95).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (20 : 80) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 25 mg trihexyphenidyl hydroclorid chuẩn trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (20 : 80) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng rẽ 5 μ l mỗi dung dịch lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm. Làm khô bản mỏng trong không khí, phun bằng *dung dịch acid cloroplatinic 0,01 % pha trong acid hydrocloric 0,4 %* (tt/tt). Vết chính thu được trên sắc ký đồ từ dung dịch thử phải tương đương về vị trí, màu sắc và kích thước so với vết chính thu được trên sắc ký đồ từ dung dịch đối chiếu.

C. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 5 ml *methanol* (TT) nóng và điều chỉnh độ kiềm bằng *dung dịch natri hydroxyd* (TT) đối chiếu với *giấy quì đỏ* (TT). Tủa tạo thành, sau khi kết tinh lại trong *methanol* (TT), có điểm chảy khoảng 113 °C đến 115 °C (Phụ lục 6.7).

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

pH

Từ 5,2 đến 6,2 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 0,5 g chế phẩm bằng cách đun nóng trong 25 ml *nước không có carbon dioxyd* (TT). Làm nguội đến nhiệt độ phòng và pha loãng thành 50 ml bằng *nước không có carbon dioxyd* (TT).

Góc quay cực

Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (20 : 80) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn 200 ml *nước* với 0,2 ml *triethylamin* (TT).

Điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid phosphoric* (TT) và thêm tiếp 800 ml *acetonitril* (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): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 200,0 ml bằng pha động. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10,0 mg tạp chất A chuẩn của trihexyphenidyl [1-phenyl-3-(piperidin-1-yl)-propan-1-on] trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (4): Thêm 1,0 ml dung dịch thử vào 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2), pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của trihexyphenidyl.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của trihexyphenidyl và tạp chất A ít nhất là 4,0.

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

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích pic của tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

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

Tổng hàm lượng của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 0,5 %.

VIÊN NÉN TRIHEXYPHENIDYL

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Bò qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,02 %).

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 0,250 g chế phẩm trong 50 ml *ethanol* 96 % (TT) và thêm 5,0 ml *dung dịch acid hydrochloric* 0,01 N (CĐ). Tiến hành chuẩn độ theo phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2) dùng *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ). Lấy giá trị thể tích dung dịch chất chuẩn độ giữa 2 điểm uốn.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 N (CĐ) tương đương với 33,79 mg $C_{20}H_{31}ClNO$.

Loại thuốc

Ức chế cholinergic. Điều trị bệnh Parkinson.

Chế phẩm

Viên nén, viên tác dụng kéo dài.

VIÊN NÉN TRIHEXYPHENIDYL

Là viên nén chứa trihexyphenidyl hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng trihexyphenidyl hydroclorid, $C_{20}H_{31}NO.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Cân một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 20 mg trihexyphenidyl hydroclorid, thêm 25 ml *cloroform* (TT), lắc kỹ. Lọc và bốc hơi dịch lọc bằng cách làm nóng nhẹ đến còn khoảng 10 ml. Thêm 100 ml *n-hexan* (TT), tua trắng tạo thành. Để yên hỗn hợp trong 30 min và lấy tua bằng cách lọc qua màng lọc 1 μm . Rửa tua với một lượng nhỏ *n-hexan* (TT) và làm khô tua trong không khí. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tua thu được phải phù hợp với phổ của trihexyphenidyl hydroclorid chuẩn.

B. Tua thu được trong phép thử A cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

C. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic trihexyphenidyl hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm acetat pH 4,5 được chuẩn bị bằng cách hòa tan 2,99 g *natri acetat* (TT) và 1,66 ml *acid acetic băng* (TT) trong nước vừa đủ 1000 ml, thu được dung dịch có pH $4,50 \pm 0,05$.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Dung dịch lục bromocresol: Hòa tan 250 mg *lục bromocresol* (TT) trong hỗn hợp gồm 15 ml nước và 5 ml *dung dịch natri hydroxyd* 0,1 M, pha loãng bằng môi trường hòa tan vừa đủ 500 ml. Chiết 250 ml dung dịch trên 2 lần, mỗi lần 100 ml *cloroform* (TT) và loại bỏ dịch chiết cloroform.

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc và bỏ 20 ml dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Chuẩn bị dung dịch của trihexyphenidyl hydroclorid chuẩn trong môi trường hòa tan có cùng nồng độ với dung dịch thử.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy chính xác một thể tích dịch hòa tan có chứa 50 μg trihexyphenidyl hydroclorid vào ống ly tâm 50 ml. Thêm 5,0 ml dung dịch xanh bromocresol và 10,0 ml *cloroform* (TT), đậy nắp ống ly tâm và lắc mạnh không dưới 20 s. Ly tâm để hỗn hợp phân lớp hoàn toàn, hút và loại bỏ lớp nước phía trên. Lọc lớp cloroform qua giấy lọc. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại khoảng 415 nm, cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là đồng thể tích môi trường hòa tan và được tiến hành như với dung dịch thử.

Tính lượng trihexyphenidyl hydroclorid, $C_{20}H_{31}NO.HCl$, hòa tan trong mỗi viên dựa theo dung dịch chuẩn được tiến hành tương tự như dung dịch thử.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng trihexyphenidyl hydroclorid, $C_{20}H_{31}NO.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp *acetonitril* - nước - *triethylamin* (920 : 80 : 0,2) được điều chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid phosphoric* (TT).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng trihexyphenidyl hydroclorid chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,2 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 20 mg trihexyphenidyl vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động và lắc siêu âm 5 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (8 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 μm).

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl .