

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Căn cứ vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của trihexyphenidyl hydroclorid chuẩn, tính hàm lượng trihexyphenidyl hydroclorid, $C_{20}H_{31}NO.HCl$, có trong một đơn vị chế phẩm.

Bảo quản

Trong bao bì kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

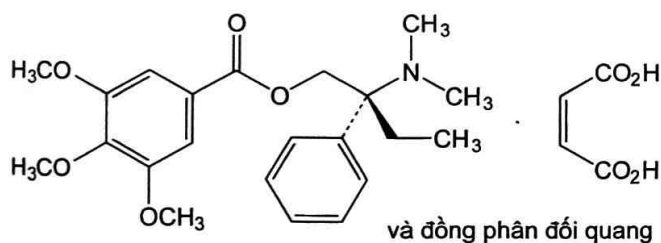
Loại thuốc

Điều trị bệnh Parkinson.

Hàm lượng thường dùng

2 mg, 5 mg.

TRIMEBUTIN MALEAT



$C_{26}H_{33}NO_9$

P.t.l: 503,5

Trimebutin maleat là (2*RS*)-2-(dimethylamino)-2-phenylbutyl 3,4,5-trimethoxybenzoat (*Z*)-butendioat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,5 % $C_{26}H_{33}NO_9$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Khó tan trong nước và ethanol 96 %, tan trong acetonitril, hơi tan trong aceton. Nhiệt độ nóng chảy khoảng 133 °C.

Định tính

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Siêu âm để hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *aceton* (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

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

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Hòa tan 3,6 g *natri dihydrophosphat khan* (TT) trong 990 ml *nước dùng cho sắc ký* (TT) và điều chỉnh đến pH 3,0 bằng *acid phosphoric* (TT), pha loãng thành 1000 ml bằng *nước dùng cho sắc ký* (TT).

Pha động B: *Acetonitril* (TT).

Hỗn hợp dung môi: Hòa tan 0,24 g *natri dihydrophosphat khan* (TT) trong 180 ml *nước* và điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *dung dịch acid phosphoric 10 %* (TT), pha loãng thành 200 ml bằng *nước*. Thêm 50 ml *acetonitril* (TT) và trộn đều.

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi 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 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg methyl 3,4,5-trimethoxybenzoat (tạp chất C) trong 10 ml hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1 ml dung dịch thu được thành 20 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan một lọ trimebutin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (khoảng 1,02 mg chuẩn trimebutin có chứa tạp chất D và E) trong 1 ml dung dịch đối chiếu (2).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *polar end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 µm).

Nhiệt độ cột: 25 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 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 theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 3	78	22
3 - 6,5	78 → 65	22 → 35
6,5 - 15	65 → 60	35 → 40
15 - 35	60	40

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo trimebutin 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 trimebutin (thời gian lưu khoảng 12 min): Acid maleic khoảng 0,17; tạp chất E khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,3; tạp chất C khoảng 1,4. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic tạp chất D và C ít nhất là 1,5; tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 10, trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất E so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất E và pic trimebutin.

Giới hạn:

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E không được lớn hơn 6 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,6 %).

TRIMETAZIDIN HYDROCLORID

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được 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 10 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

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 %) và bỏ qua pic của acid maleic.

Ghi chú:

Tạp chất A: (2*RS*)-2-(dimethylamino)-2-phenylbutanol.

Tạp chất B: Acid 3,4,5-trimethoxybenzoic.

Tạp chất C: Methyl 3,4,5-trimethoxybenzoat.

Tạp chất D: (1*RS*)-1-[(dimethylamino)methyl]-1-phenylpropyl 3,4,5-trimethoxybenzoat.

Tạp chất E: (2*RS*)-2-(methylamino)-2-phenylbutyl 3,4,5-trimethoxybenzoat.

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 0,300 g chế phẩm trong 50 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CE). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CE) tương đương với 50,35 mg C₂₆H₃₃NO₉.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

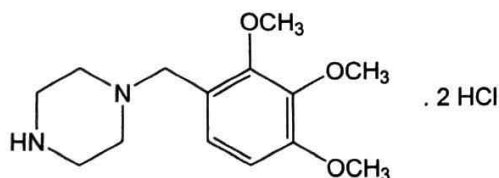
Loại thuốc

Thuốc điều trị hội chứng ruột kích thích.

Chế phẩm

Viên nén.

TRIMETAZIDIN HYDROCLORID



C₁₄H₂₂N₂O₃·2HCl

P.t.l : 339,3

Trimetazidin hydroclorid là 1-(2,3,4-trimethoxybenzyl) piperazin dihydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % C₁₄H₂₂N₂O₃·2HCl, tính theo chất đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng, hút ẩm nhẹ.

Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của trimetazidin dihydroclorid.

B. Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 5 ml nước. 2 ml dung dịch thu được phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

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

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Methanol - dung dịch natri heptansulphonat 2,87 g/l được chỉnh đến pH 3,0 bằng dung dịch acid phosphoric 25 % (357 : 643).

Pha động B: Methanol.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg trimetazidin chuẩn dùng cho thử tính phù hợp của hệ thống trong nước và pha loãng tới 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với nước. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 25,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 50,0 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là octadecylsilyl silica gel hình cầu dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 240 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với chương trình pha động như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 50	95 → 75	5 → 25
50 - 52	75 → 95	25 → 5

Cân bằng cột với pha động có thành phần ban đầu trong thời gian ít nhất 1 h.

Tiêm mẫu trắng, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).