

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.

Định tính

A. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,5 g phenytoin natri, thêm 10 ml *nước* (TT), lắc trong 10 min, lọc (dịch lọc A). Lấy 2 ml dịch lọc A, thêm vài giọt *dung dịch thủy ngân* (II) *clorid* 5 % (TT), xuất hiện tủa trắng không tan trong *dung dịch amoniac* 10 % (TT).

B. Lấy 0,5 ml dịch lọc A, cho bay hơi đến khô. Cân thu được cho phản ứng ngọn lửa của ion natri (Phụ lục 8.1).

C. Trong phần Tập chất liên quan, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) về vị trí, màu sắc và kích thước.

Tập chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Propan-2-ol - cloroform - amoniac 13,5 M (45 : 45 : 10).

Dung dịch thử (1): Lắc kỹ một lượng bột viên chứa 0,2 g phenytoin natri với 5 ml *methanol* (TT) làm ấm trên cách thủy, lắc và lọc. Sử dụng dịch lọc.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (1) thành 10 ml với *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 ml dung dịch thử (2) thành 20 ml với *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch benzophenon chuẩn 0,020 % trong *methanol* (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch phenytoin natri chuẩn 0,4 % trong *methanol* (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên, làm khô các vết bằng luồng không khí lạnh trong 2 min. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, sấy khô ở 80 °C trong 5 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1), bất kỳ vết phụ nào tương ứng với benzophenon không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %) và bất kỳ vết phụ nào khác không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 500 ml *nước*.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường đã hòa tan mẫu thử, lọc, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc ở bước sóng 258 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 1 cm, dùng *nước* làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch phenytoin natri chuẩn có nồng độ chính xác khoảng 0,2 mg/ml. Tính lượng phenytoin natri, C₁₅H₁₁N₂NaO₂, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ C₁₅H₁₁N₂NaO₂ của dung dịch chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng phenytoin natri so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Cân 20 viên (đã loại bỏ lớp vỏ bao, nếu là viên bao), tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,3 g phenytoin natri vào bình gạn, thêm 25 ml *nước* (TT), lắc trong 10 min. Thêm 50 ml *ether* (TT) và 10 giọt *dung dịch xanh bromophenol* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric* 0,1 N (CD), lắc mạnh, cho đến khi lớp nước có màu xám lam. Chuyển lớp nước vào bình nón nút mài, rửa lớp ether với 5 ml *nước*. Gộp dịch rửa vào lớp nước trong bình nón, thêm 20 ml *ether* (TT), tiếp tục chuẩn độ với *dung dịch acid hydrocloric* 0,1 N (CD), lắc mạnh, cho đến khi lớp nước có màu lục nhạt.

1 ml *dung dịch acid hydrocloric* 0,1 N (CD) tương đương với 27,43 mg C₁₅H₁₁N₂NaO₂.

Bảo quản

Nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chống động kinh.

Hàm lượng thường dùng

50 mg; 100 mg.

PHTHALYLSULFATHIAZOL



C₁₇H₁₃N₃O₅S₂

P.t.l: 403,4

Phthalylsulfathiazol là acid 2-[[4-(thiazol-2-ylsulfamoyl)phenyl]carbamoyl]benzoic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % C₁₇H₁₃N₃O₅S₂, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc trắng ánh vàng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong dimethylformamid, khó tan trong aceton và ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, E.

Nhóm II: B, C, D, E.

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