

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 .

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.

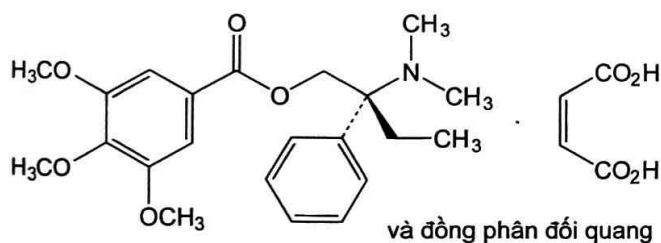
Loại thuốc

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 %).