

0,8; tạp chất C khoảng 1,3; tạp chất D khoảng 3,3; tạp chất E khoảng 3,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất B với pic của adrenalin ít nhất là 3,0.

Giới hạn:

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: tạp chất D là 0,7; tạp chất E là 0,6.

Tạp chất B, C, F: Với mỗi tạp chất, diện tích pic 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, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic 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 chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Tổng diện tích pic 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 B: (1*R*)-2-amino-1-(3,4-dihydroxyphenyl)ethanol (noradrenalin).

Tạp chất C: 1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanol (adrenalin).

Tạp chất D: 4-[(1*R*)-2-(benzylmethylamino)-1-hydroxyethyl]benzen-1,2-diol.

Tạp chất E: 2-(benzylmethylamino)-1-(3,4-dihydroxyphenyl)ethanol.

Tạp chất F: Acid (1*R*)-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethansulfonic.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; phosphor pentoxyd; áp suất không quá 0,7 kPa; 18 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan khoảng 0,150 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan* (TT) và chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CĐ). 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* (CĐ) tương đương với 18,32 mg $C_9H_{13}NO_3$.

Bảo quản

Adrenalin phải được bảo quản trong bao bì kín, đóng đầy khí nitơ và tránh ánh sáng.

Loại thuốc

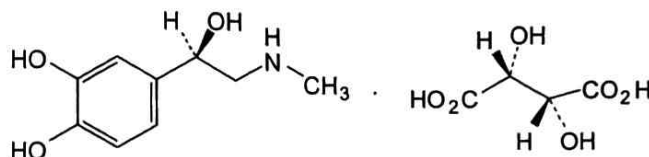
Chất chủ vận adrenoceptor, kích thích giao cảm.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt.

ADRENALIN ACID TARTRAT

Adrenalin tartrat



$C_9H_{13}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$

P.t.l: 333,3

Adrenalin acid tartrat là (1*R*)-1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanol hydrogen (2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutandioat, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_9H_{13}NO_3 \cdot C_4H_6O_6$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc trắng hơi xám. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tủa adrenalin base thu được từ phép thử B phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của adrenalin base thu được khi cho 50 mg adrenalin tartrat chuẩn hòa tan trong 5 ml *dung dịch natri metabisulfite 0,5 %*, để hỗn hợp ở nhiệt độ phòng ít nhất 30 min rồi lọc qua phễu thủy tinh xốp. Chuẩn bị mẫu đo dưới dạng đĩa nén.

B. Hòa tan 5 g chế phẩm trong 50 ml *dung dịch natri metabisulfite 0,5 %*, thêm *amoniac* (TT) để kiểm hóa. Để hỗn hợp ở nhiệt độ phòng ít nhất 15 min rồi lọc. Dịch lọc dùng để thử phản ứng C. Rửa tủa 3 lần, mỗi lần với 10 ml *methanol* (TT), sấy khô ở 80 °C. Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4) của tủa (adrenalin base) từ -50° đến -53,5°. Dùng dung dịch 2 % tủa trong *dung dịch acid hydrochloric 0,5 M* (TT) để đo.

C. 0,2 ml dịch lọc trong phép thử B phải cho phản ứng (B) của tartrat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Kiểm tra ngay độ trong và màu sắc của dung dịch thu được.

Dung dịch không được đục hơn độ đục của hỗn dịch đối chiếu II (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu VN₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động A: Acetonitril (TT) - hỗn hợp dung môi A (5 : 95).
Pha động B: Acetonitril (TT) - hỗn hợp dung môi A (45 : 55).
Hỗn hợp dung môi A: Hòa tan 5,0 g kali dihydrophosphat (TT) và 2,6 g natri octansulfonat (TT) vào nước dùng cho sắc ký (TT) (thường cần khuấy ít nhất 30 min để hòa tan hoàn toàn), pha loãng thành 1000 ml với cùng dung môi. Điều chỉnh đến pH 2,8 bằng acid phosphoric (TT).

Hỗn hợp dung môi B: Acetonitril (TT) - hỗn hợp dung môi A (130 : 870).

Dung dịch mẫu trắng: Dung dịch acid hydrochloric 0,1 M - hỗn hợp dung môi B (1 : 9).

Dung dịch thử: Hòa tan 75 mg chế phẩm bằng 5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và pha loãng dung dịch thu được thành 50 ml bằng hỗn hợp dung môi B.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi B. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi B.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 1,5 mg noradrenalin tartrat chuẩn (tạp chất B) và 1,5 mg adrenalon hydroclorid (TT) (tạp chất C) bằng hỗn hợp dung môi B, thêm 1,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi B.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan hỗn hợp tạp chất chuẩn của adrenalin (chứa tạp chất D và E) có trong 1 lọ chuẩn trong 0,1 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và 0,9 ml hỗn hợp dung môi B.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 7,5 mg adrenalin tartrat có chứa tạp chất A chuẩn bằng 0,5 ml dung dịch acid hydroclorid 0,1 M (TT) và pha loãng thành 5,0 ml bằng hỗn hợp dung môi B.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (3 μm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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 - 15	92 → 50	8 → 50
15 - 20	50 → 92	50 → 8
20 - 25	92	8

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chất chuẩn của adrenalin và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất D và tạp chất E. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo adrenalin tartrat có chứa tạp chất A chuẩn và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic của tạp chất A.

Thời gian lưu tương đối so với adrenalin (thời gian lưu khoảng 4 min): Tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất C khoảng 1,3; tạp chất A khoảng 3,2; tạp chất D khoảng 3,3; tạp chất E khoảng 3,7.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất B với pic của adrenalin ít nhất là 3,0.

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 0,7; tạp chất E là 0,6.

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A 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 B, C: Với mỗi tạp chất, diện tích pic 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, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic 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: Diện tích pic của mỗi tạp chất 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 6 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,6 %).

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: Chưa xác định cấu trúc.

Tạp chất B: (1R)-2-amino-1-(3,4-dihydroxyphenyl)ethanol (noradrenalin).

Tạp chất C: 1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-(methylamino)ethanon (adrenalon).

Tạp chất D: 4-[(1R)-2-(benzylmethylamino)-1-hydroxyethyl]benzen-1,2-diol.

Tạp chất E: 2-(benzylmethylamino)-1-(3,4-dihydroxyphenyl)ethanon.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; trong chân không; 18 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan khoảng 0,300 g chế phẩm trong 50 ml acid acetic khan (TT), đun nóng nếu cần và chuẩn độ bằng dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ) đến màu xanh. Dùng 0,1 ml dung dịch tím tinh thể (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch acid percloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 33,33 mg C₁₃H₁₉NO₉.

Bảo quản

Trong lọ kín hoặc ống hàn kín, đóng trong điều kiện chân không hoặc nạp đầy khí trơ, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chủ vận adrenoceptor, kích thích giao cảm.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM ADRENALIN

Thuốc tiêm epinephrin

Là dung dịch vô khuẩn đẳng trương của adrenalin tartrat 0,18 % hoặc adrenalin 0,1 % trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng adrenalin, $C_9H_{13}NO_3$, từ 0,09 g đến 0,11 g và không ít hơn 0,085 g L-adrenalin trong 100 ml chế phẩm.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

A. 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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.
B. Lấy 10 ml chế phẩm, thêm 2 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 10 % (TT)*, thêm *dung dịch iod-iodid (TT)* vừa đủ để có màu nâu và thêm từng giọt *dung dịch natri thiosulfat 0,1 M (TT)* để loại bỏ lượng thừa iod, sẽ xuất hiện màu đỏ.

pH

Từ 2,8 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

D-adrenalin

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch được chuẩn bị trong điều kiện tránh ánh sáng. Bảo quản và tiêm các dung dịch ở 4 °C.

Pha động: *Dung dịch kali clorid 0,2 M - acetonitril - dung dịch kali clorid 0,2 M chứa 0,4 % (tt/tt) acid acetic băng (96 : 3 : 1).*

Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm bằng pha động để được dung dịch chứa 0,005 % adrenalin.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 3 thể tích dung dịch thử thành 20 thể tích bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,005 % ($\pm$) adrenalin hydroclorid trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là dẫn xuất của β -cyclodextrin hydroxypropyl ether dùng cho sắc ký phân tách đồng phân đối quang (3 μ m).

Nhiệt độ cột: 10 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 0,7 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu tương đối so với L-adrenalin (thời gian lưu khoảng 13 min) của D-adrenalin khoảng 1,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa 2 pic chính ít nhất là 2,0.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic nào tương ứng với D-adrenalin không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (15 %).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch được chuẩn bị trong điều kiện tránh ánh sáng.

Dung dịch A: Hòa tan 5 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 2,6 g *natri octansulfonat (TT)* trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 2,8 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Dung dịch B: *Acetonitril (TT)* - *dung dịch A* (13 : 87).

Pha động A: *Acetonitril (TT)* - *dung dịch A* (5 : 95).

Pha động B: *Acetonitril (TT)* - *dung dịch A* (45 : 55).

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 100 thể tích bằng dung dịch B.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,0015 % adrenalin tartrat chuẩn và 0,0015 % noradrenalin tartrat (tạp chất B) chuẩn trong dung dịch B.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa 0,8 % adrenalin chuẩn có chứa tạp chất F trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Pha loãng 1 thể tích dung dịch này thành 10 thể tích bằng dung dịch B.

Dung dịch đối chiếu (4): Dung dịch chứa hỗn hợp tạp chất chuẩn của adrenalin (chứa tạp chất D và E) trong hỗn hợp dung môi *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M - dung dịch B* (1 : 9) (nồng độ khoảng 5 μ g/ml).

Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng 1 thể tích dung dịch đối chiếu (1) thành 10 thể tích bằng dung dịch B.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (3 μ m).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

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

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

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 - 15	92 $\rightarrow$ 50	8 $\rightarrow$ 50
15 - 20	50 $\rightarrow$ 92	50 $\rightarrow$ 8
20 - 25	92	8