

THUỐC TIÊM AMINOPHYLIN

Thuốc tiêm aminophylin là dung dịch vô khuẩn chứa aminophylin hoặc aminophylin hydrat trong nước để pha thuốc tiêm không có carbon dioxyl.

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 ethylendiamin, $C_2H_8N_2$, không quá 0,295 g đối với mỗi gam theophylin khan, $C_7H_8N_4O_2$, được xác định ở phần định lượng theophylin.

Hàm lượng theophylin, $C_7H_8N_4O_2$, từ 81,4 % đến 90,0 % so với lượng ghi trên nhãn của aminophylin.

Tính chất

Dung dịch trong.

Định tính

A. Lấy một thể tích chế phẩm chứa khoảng 0,1 g aminophylin, thêm 0,5 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT)*, lắc đều, để yên vài phút, lọc. Rửa tủa với lượng nhỏ nước lạnh và sấy khô ở 105 °C. Phổ hấp thụ hồng ngoại của tủa phải phù hợp với phổ hồng ngoại đối chiếu của theophylin hoặc phổ hồng ngoại của theophylin chuẩn (Phụ lục 4.2).

B. Lấy một thể tích chế phẩm chứa khoảng 0,1 g aminophylin, thêm 2 ml *dung dịch đồng sulfat 1 %*, lắc. Màu xanh tím xuất hiện.

C. Bay hơi một lượng thể tích chế phẩm chứa khoảng 60 mg aminophylin đến khô trên đĩa sứ, thêm 1 ml *acid hydrochloric (TT)* và 0,1 g *kali clorat (TT)*, bay hơi đến khô. Cẩn xuất hiện màu đỏ nhạt, khi đưa vào hơi amoniac của *dung dịch amoniac 5 M (TT)* cần chuyển sang màu tím.

pH

Từ 8,8 đến 10,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Theophylin: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng với 0,1 g aminophylin vào bình định mức 250 ml, thêm *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)* đến vạch. Lấy chính xác 5 ml dung dịch thu được vào bình định mức 250 ml, thêm *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)* đến vạch. Đo độ hấp thụ ở bước sóng 275 nm (Phụ lục 4.1), dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT)* làm mẫu trắng. Tính hàm lượng theophylin, $C_7H_8N_4O_2$, theo A (1 %, 1 cm), lấy 650 là giá trị A (1 %, 1 cm) của theophylin ở bước sóng 275 nm.

Ethylendiamin: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương ứng 0,5 g aminophylin vào bình nón 100 ml, thêm nước nếu cần để được 20 ml, thêm 0,1 ml *dung dịch lục bromocresol (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (CĐ)* cho đến khi màu xanh lam chuyển sang xanh lục.

1 ml *dung dịch acid sulfuric 0,05 M (CĐ)* tương đương với 3,005 mg $C_2H_8N_2$.

Tính lượng ethylendiamin, $C_2H_8N_2$, có trong mỗi gam theophylin, $C_7H_8N_4O_2$, được tìm thấy ở phần định lượng theophylin.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Thuốc trị hen suyễn.

Hàm lượng thường dùng

0,240 g/10 ml.

VIÊN NÉN AMINOPHYLIN

Là viên nén chứa aminophylin.

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 của theophylin, $C_7H_8N_4O_2$, từ 81,4 % đến 90,0 % so với lượng ghi trên nhãn của aminophylin.

Hàm lượng của ethylendiamin, $C_2H_8N_2$, từ 10,9 % đến 12,1 % so với lượng ghi trên nhãn của aminophylin.

Định tính

Lấy một lượng bột viên tương ứng với 0,5 g aminophylin, thêm 20 ml nước, lắc, lọc, thêm từng giọt 1 ml *dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT)* vào dịch lọc, lắc. Để yên vài phút, lọc, tủa dùng làm định tính mục A, B và dịch lọc làm định tính mục C. Rửa tủa với lượng nhỏ nước lạnh, kết tinh lại bằng nước nóng và sấy khô tủa thu được ở 105 °C.

A. Tủa có điểm chảy khoảng 271 °C (Phụ lục 6.7).

B. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của tủa phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại đối chiếu của theophylin hoặc phổ hấp thụ hồng ngoại của theophylin chuẩn.

C. Thêm 2,0 ml *benzoyl clorid (TT)* vào dịch lọc. Kiểm hóa bằng *dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT)*, lắc mạnh, lọc lấy tủa và rửa bằng nước lạnh. Kết tinh lại bằng hỗn hợp nước - ethanol 96 % (1 : 3), rửa và sấy khô ở 100 °C. Tinh thể có điểm chảy khoảng 250 °C (Phụ lục 6.7).

D. Hòa tan lượng bột viên tương ứng khoảng 0,25 g aminophylin với 5 ml nước, lọc. Thêm 2 ml *dung dịch đồng sulfat 1 % (TT)* vào 2 ml dịch lọc, lắc. Màu xanh tím xuất hiện.

Độ hòa tan của theophylin (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml *đệm phosphat chuẩn pH 7,0 (TT)*.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Methanol - nước (45 : 55).

Dung dịch thử: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 10 ml dịch lọc pha loãng bằng *đệm phosphat chuẩn pH 7,0*

(TT) (nếu cần) để có nồng độ tương ứng với nồng độ của dung dịch chuẩn.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg theophyllin chuẩn vào bình định mức 100 ml, hòa tan và pha loãng bằng đệm phosphat chuẩn pH 7,0 (TT) đến vạch. Hút 1,0 ml dung dịch này vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng đệm phosphat chuẩn pH 7,0 (TT) đến vừa đủ.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 cm) được nhồi pha tĩnh silica được gắn với nhóm phenyl (5 µm) (Cột Apex phenyl là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 273 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính lượng theophyllin, $C_7H_8N_4O_2$, được hòa tan dựa vào diện tích pic theophyllin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_7H_8N_4O_2$ của theophyllin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng theophyllin, $C_7H_8N_4O_2$, so với lượng được quy ra từ lượng aminophyllin ghi trên nhãn, được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Theophyllin: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 80 mg aminophyllin vào bình định mức 200 ml, thêm hỗn hợp 20 ml natri hydroxyd 0,1 M (TT) và 60 ml nước, lắc 10 min, pha loãng bằng nước vừa đủ đến vạch, lọc, bỏ 20 ml dung dịch đầu. Lấy 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 250 ml, pha loãng bằng dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT) vừa đủ đến vạch, lắc. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 275 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng theophyllin, $C_7H_8N_4O_2$, theo A (1 %, 1 cm), lấy 650 là giá trị A (1 %, 1 cm) của theophyllin ở cực đại 275 nm.

Ethylendiamin: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,3 g aminophyllin vào bình nón 100 ml, thêm 20 ml nước, lắc, đun nóng ở 50 °C trong 30 min, thêm 0,1 ml dung dịch lục bromocresol (TT₁). Chuẩn độ bằng dung dịch acid sulfuric 0,05 M (CE) cho đến khi xuất hiện màu xanh lục.

1 ml dung dịch acid sulfuric 0,05 M (CE) tương đương với 3,005 mg $C_2H_8N_2$.

Bảo quản

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

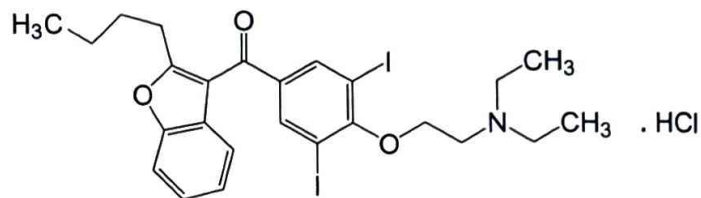
Loại thuốc

Thuốc trị hen suyễn.

Hàm lượng thường dùng

100 mg.

AMIODARON HYDROCLORID



$C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$

P.t.l.: 681,8

Amiodaron hydroclorid là (2-butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diiodophenyl] methanon hydroclorid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % $C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột tinh thể mịn, trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong methylen clorid, tan trong methanol, hơi tan trong ethanol 96 %, rất khó tan trong nước.

Định tính

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

B. Chế phẩm 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 methanol (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu VL₅ hay VN₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 3,2 đến 3,8 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) bằng cách đun ở 80 °C, để nguội và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Tạp chất H

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Acid formic khan - methanol - methylen clorid (5 : 10 : 85).

Pha các dung dịch ngay trước khi sử dụng và tránh ánh sáng.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm vào methylen clorid (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg (2-cloroethyl) diethylamin hydroclorid (Tạp chất H) trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với methylen clorid (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Trộn đều 2,0 ml dung dịch thử với 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 50 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1), 100 µl dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được