

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch S.

Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị các dung dịch đối chiếu bằng cách pha loãng dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT) bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 283,3 nm, sử dụng đèn cathod rỗng chì làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen. Tùy thuộc vào máy, có thể sử dụng vạch ở bước sóng 217,0 nm.

Kẽm

Không được quá 25 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch S.

Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị các dung dịch đối chiếu bằng cách pha loãng dung dịch kẽm mẫu 100 phần triệu Zn (TT) bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 214,0 nm, sử dụng đèn cathod rỗng kẽm làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 15 % (Phụ lục 9.6).
(1,00 g; 120 °C; 4 h).

Tro sulfat

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).
Dùng 1,0 g chế phẩm.

Khả năng hấp phụ

Lấy 0,300 g chế phẩm vào trong một bình nón nút mài dung tích 100 ml, thêm 25,0 ml dung dịch mới pha có chứa 0,5 g phenazon (TT) trong 50 ml nước. Lắc kỹ trong 15 min. Lọc và bỏ 5 ml dịch lọc đầu. Lấy 10,0 ml dịch lọc, thêm 1,0 g kali bromat (TT), 20 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT), chuẩn độ bằng dung dịch kali bromat 0,1 N (CĐ) đến khi mất màu đỏ. Gần điểm kết thúc chuẩn độ, chuẩn độ chậm (1 giọt trong 15 s). Song song tiến hành làm mẫu trắng, dùng 10,0 ml dung dịch phenazon ở trên.

Tính khối lượng phenazon đã được hấp phụ bởi 100 g than hoạt tính theo công thức:

$$\frac{2,353 \times (a - b)}{m}$$

Trong đó:

a là số ml dung dịch kali bromat 0,1 N (CĐ) đã dùng cho mẫu trắng.

b là số ml dung dịch kali bromat 0,1 N (CĐ) đã dùng cho mẫu thử.

m là khối lượng chế phẩm tính ra gam.

Yêu cầu: 100 g than hoạt tính (tính theo chế phẩm đã làm khô) hấp phụ không ít hơn 40 g phenazon.

Giới hạn nhiễm vi sinh vật

Tổng số vi sinh vật hiếu khí không được quá 10^3 CFU/g, xác định bằng phương pháp đĩa thạch (Phụ lục 13.6).

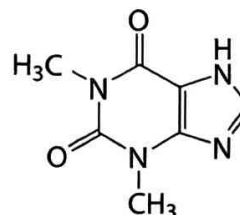
Bảo quản

Trong chai lọ kín.

Loại thuốc

Chất hấp phụ.

THEOPHYLIN



$C_7H_8N_4O_2$

P.t.l.: 180,2

$C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$

P.t.l.: 198,2

Theophylline là 1,3-dimethyl-3,7 dihydro-1H-purin-2,6-dion ở dạng ngậm một phân tử nước hoặc khan, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_7H_8N_4O_2$, tính theo chế phẩm khan với dạng ngậm nước và tính theo chế phẩm đã làm khô với dạng khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Khó tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm, amoniac và các acid vô cơ.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm (nếu chế phẩm ngậm nước thì sấy ở 100 °C đến 105 °C trước khi đo) phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của theophylline chuẩn.

B. Điểm chảy (Phụ lục 6.7) của chế phẩm sau khi sấy khô ở 100 °C đến 105 °C, ở trong khoảng 270 °C đến 274 °C.

C. Đun 10 mg chế phẩm với 1,0 ml dung dịch kali hydroxyd 36 % trong cách thủy ở 90 °C trong 3 min, sau đó thêm 1,0 ml dung dịch acid sulfanilic đã được diazo hóa (TT). Màu đỏ xuất hiện chậm. Thực hiện một mẫu trắng.

D. Chế phẩm phải đạt yêu cầu của phép thử Mất khối lượng do làm khô (với dạng khan) và phép thử Nước (với dạng ngậm nước).

E. Chế phẩm phải cho phản ứng của nhóm xanthin (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong nước không có

carbon dioxyd (TT) bằng cách đun nóng, để nguội và pha loãng thành 75 ml với cùng dung môi.

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

Giới hạn acid

Thêm 0,1 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* vào 50 ml dung dịch S, dung dịch có màu đỏ. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ)* cần dùng để chuyển dung dịch sang màu vàng không quá 1,0 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril dùng cho sắc ký - dung dịch A (7 : 93).

Dung dịch A: Dung dịch *natri acetat (TT)* 0,136 % có chứa *acid acetic băng (TT)* 5,0 ml/L.

Dung dịch thử: Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 20,0 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 10 mg *theobromin (TT)* trong pha động, thêm 5 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100 ml bằng pha động. Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 50 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (7 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 272 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3,5 lần thời gian lưu của theophyllin.

Thời gian lưu tương đối so với theophyllin (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất C khoảng 0,3; tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất D khoảng 0,5; tạp chất A khoảng 2,5.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic theobromin và pic theophyllin ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Tạp chất A, B, C, D: 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) (0,1 %).

Tạp chất 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) (0,1 %).

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: 1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (cafein).

Tạp chất B: 3-methyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion.

Tạp chất C: *N*-(6-amino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro pyrimidin-5-yl)formamid.

Tạp chất D: *N*-methyl-5-(methylamino)-1H-imidazol-4-carboxamid (theophyllidin).

Tạp chất E: 1,3-dimethyl-7,9-dihydro-1H-purin-2,6,8(3H)-trion.

Tạp chất F: 7-(2-hydroxyethyl)-1,3-dimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (etofyllin).

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành 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

Áp dụng với chế phẩm dạng khan.

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Nước

Áp dụng với chế phẩm dạng ngậm nước.

Từ 8,0 % đến 9,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,20 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,150 g chế phẩm dạng khan hoặc 0,160 g chế phẩm dạng ngậm nước trong 100 ml *nước*, thêm 20 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ)* và lắc. Thêm 1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)*.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* tương đương với 18,02 mg $C_7H_8N_4O_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Ức chế phosphodiesterase không chọn lọc. Giãn phế quản.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN THEOPHYLIN

Là viên nén chứa theophyllin.

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 theophyllin, $C_7H_8N_4O_2$, từ 94,0 % đến 106,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

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