

CAFEIN

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	100	0
10 - 15	100 → 80	0 → 20
15 - 25	80	20

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (2).

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của 2,6-dimethylanilin.

Thời gian lưu tương đối so với bupivacain (thời gian lưu khoảng 20 min) của 2,6-dimethylanilin khoảng 0,3; methyl benzoat khoảng 0,4.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic 2,6-dimethylanilin và pic methyl benzoat ít nhất là 4,0; trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số tín hiệu trên nhiễu tối thiểu là 40 đối với pic chính.

Giới hạn:

Diện tích pic của 2,6-dimethylanilin không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (10 phần triệu).

Mất khối lượng do làm khô

Từ 4,5 % đến 6,0 % (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 0,250 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 20 ml nước và 25 ml ethanol 96 % (TT). Thêm 5,0 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CD). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N trong ethanol (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). Đọc thể tích dung dịch chuẩn độ thêm vào giữa hai điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N trong ethanol (CD) tương đương với 32,49 mg C₈H₁₀N₄O₂.HCl.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

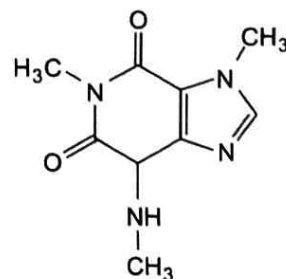
Loại thuốc

Thuốc gây tê tại chỗ.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

CAFEIN



C₈H₁₀N₄O₂

P.t.l: 194,2

Cafein là 1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % C₈H₁₀N₄O₂, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, mịn, hoặc tinh thể trắng hoặc gần như trắng. Dễ thăng hoa. Hơi tan trong nước, dễ tan trong nước sôi. Khó tan trong ethanol 96 %, tan trong các dung dịch đậm đặc của benzoat hay salicylat kiềm.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, F.

Nhóm II: B, C, D, E, F.

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

B. Điểm chảy: Từ 234 °C đến 239 °C (Phụ lục 6.7).

C. Cho 0,05 ml dung dịch iod - iodid (TT) vào 2 ml dung dịch bão hòa chế phẩm. Dung dịch vẫn trong. Thêm 0,1 ml dung dịch acid hydrocloric loãng (TT). Có tủa nâu xuất hiện, tủa này tan khi trung hòa bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (TT).

D. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm bằng 0,25 ml hỗn hợp của 0,5 ml acetylaceton (TT) và 5 ml dung dịch natri hydroxyl loãng (TT) trong một ống thủy tinh có nút mài. Đun nóng trong cách thủy ở 80 °C trong 7 min. Để nguội và thêm 0,5 ml dung dịch dimethylaminobenzaldehyd (TT₂). Tiếp tục đun nóng trong cách thủy ở 80 °C trong 7 min. Để nguội và thêm 10 ml nước, màu xanh lam đậm xuất hiện.

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

F. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Mất khối lượng do làm khô.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan bằng cách đun nóng 0,5 g chế phẩm trong 50 ml nước không có carbon dioxyd (TT) được chuẩn bị từ nước cất, để nguội và pha loãng thành 50 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 0,05 ml dung dịch xanh bromothymol (TT₁) vào

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

10 ml dung dịch S. Dung dịch có màu xanh lục hay vàng. Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ) cần dùng để màu của dung dịch chuyển thành xanh lam không quá 0,2 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Tetrahydrofuran - acetonitril - dung dịch đệm pH 4,5 (20 : 25 : 955).

Dung dịch đệm pH 4,5: Dung dịch natri acetat 0,082 % (TT) được điều chỉnh đến pH 4,5 bằng acid acetic băng (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm vào pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thu được 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 5 mg cafein chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, C, D và F) vào pha động và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của cafein.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo cafein chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của các tạp chất A, C, D và F.

Thời gian lưu của cafein khoảng 8 min.

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 C với pic của tạp chất D ít nhất là 2,5; độ phân giải giữa pic của tạp chất F với pic của tạp chất A ít nhất là 2,5.

Giới hạn:

Tạp đơn: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần 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 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,1 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 1,3-Dimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (theophyllin).

THUỐC TIÊM CAFEIN VÀ NATRI BENZOAT

Tạp chất B: N-(6-Amino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)formamid.

Tạp chất C: 1,3,9-Trimethyl-3,9-dihydro-1H-purin-2,6-dion (isocafein).

Tạp chất D: 3,7-Dimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (theobromin).

Tạp chất E: N,1-Dimethyl-4-(methylamino)-1H-imidazol-5-carboxamid (cafeidin).

Tạp chất F: 1,7-Dimethyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion.

Sulfat

Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.4.14).

Lấy 15 ml dung dịch S tiến hành thử. Dùng hỗn hợp của 7,5 ml dung dịch sulfat mẫu 10 phần triệu SO_4 (TT) và 7,5 ml nước cất để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành 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; 1 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 170 mg chế phẩm trong 5 ml acetic khan (TT) bằng cách đun nóng. Để nguội, thêm 10 ml anhydrid acetic (TT) và 20 ml toluen (TT). 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 19,42 mg $C_8H_{10}N_4O_2$.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Kích thích thần kinh trung ương, lợi tiểu.

Chế phẩm

Viên nén kết hợp, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM CAFEIN VÀ NATRI BENZOAT

Là dung dịch vô khuẩn có chứa cafein và natri benzoat 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 cafein, $C_8H_{10}N_4O_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.