

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.

CALCI CARBONAT

Hàm lượng natri benzoat, $C_7H_5NaO_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản phẩm được trong phần định lượng phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của cafein chuẩn đối chiếu.

B. Dùng một dây bạch kim hay đũa thủy tinh nhúng vào dung dịch chế phẩm, đưa vào ngọn lửa không màu, ngọn lửa sẽ nhuộm thành màu vàng.

C. Lấy 0,5 ml dung dịch chế phẩm, thêm vài giọt *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT)*, sẽ xuất hiện tủa màu hồng.

D. Lấy 5 ml dung dịch chế phẩm, thêm 0,3 ml *acid hydrocloric (TT)*, sẽ xuất hiện tủa trắng.

pH

Từ 6,5 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Nội độc tố vi khuẩn

Không quá 0,7 EU/mg, tính theo tổng số mg cafein và natri benzoat ghi trên nhãn (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Cafein: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương với khoảng 0,21 g cafein vào một bình gạn nhỏ, thêm 5 ml *nước*, 1 giọt *dung dịch phenolphthalein (TT)* làm chỉ thị và nhỏ từng giọt *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (TT)* tới màu hồng bền vững. Chiết hỗn hợp bằng *cloroform (TT)* ít nhất 3 lần, mỗi lần 20 ml, lọc mỗi dịch chiết *cloroform* qua phễu lọc đã thấm ướt trước bằng *cloroform (TT)*, cho vào một chén đã cân bì (giữ lại lớp nước để định lượng natri benzoat). Rửa bình gạn, phễu lọc trên với 10 ml *cloroform (TT)* nóng, tập trung vào chén rồi làm bay hơi *cloroform* trên cách thủy. Thêm 2 ml *ethanol (TT)* vào chén trước khi *cloroform* bay hơi hết. Tiếp tục làm bay hết dung môi, sấy cân $C_8H_{10}N_4O_2$ ở 80 °C trong 4 h, để nguội và cân.

Natri benzoat: Cho 75 ml *ether (TT)* và 5 giọt *dung dịch methyl da cam (TT)* làm chỉ thị vào lớp nước thu được ở phần định lượng cafein, chuẩn độ bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)*, vừa nhỏ vừa lắc mạnh đến khi xuất hiện màu hồng bền vững trong lớp nước.

1 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,1 N (CĐ)* tương đương với 14,41 mg $C_7H_5NaO_2$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng trực tiếp.

Loại thuốc

Kích thích thần kinh trung ương, lợi tiểu.

Hàm lượng thường dùng

250 mg cafein và 350 mg natri benzoat trong 1 ml chế phẩm.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

CALCI CARBONAT

$CaCO_3$

P.t.l: 100,1

Calci carbonat phải chứa từ 98,5 % đến 100,5 % $CaCO_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước.

Định tính

A. Chế phẩm phải cho phản ứng của carbonat (Phụ lục 8.1)

B. *Dung dịch S:* Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 80 ml *acid acetic loãng (TT)*. Sau khi sủi hết bọt, đun sôi dung dịch trong 2 min. Để nguội và pha loãng thành 100 ml bằng *acid acetic loãng (TT)*, lọc qua phễu thủy tinh xốp, dịch lọc là dung dịch S.

0,2 ml dung dịch S phải cho phản ứng của ion calci (Phụ lục 8.1).

Cẩn trên phễu để làm thử nghiệm "Chất không tan trong acid acetic".

Chất không tan trong acid acetic

Không được quá 0,2 %.

Rửa cẩn trên phễu thu được khi chuẩn bị dung dịch S 4 lần, mỗi lần với 5 ml *nước* nóng và sấy khô ở nhiệt độ từ 100 °C đến 105 °C trong 1 h, khối lượng còn lại không được lớn hơn 10 mg.

Clorid

Không được quá 0,033 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 3 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước* và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,25 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 1,2 ml dung dịch S thành 15 ml bằng *nước cất* và tiến hành thử.

Arsen

Không được quá 4 phần triệu. (Phụ lục 9.4.2).

Lấy 5,0 ml dung dịch S và tiến hành thử theo phương pháp A.

Bari

Thêm 10 ml *dung dịch calci sulfat (TT)* vào 10 ml dung dịch S. Sau ít nhất 15 min dung dịch thu được không được đục hơn độ đục của một hỗn hợp gồm 10 ml dung dịch S và 10 ml *nước cất*.

Sắt

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.13).

Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và pha loãng thành 10 ml bằng *nước* để tiến hành thử.

Magnesi và các kim loại kiềm

Không được quá 1,5 %.