

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

lưu của pic theophyllin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.
B. Lắc kỹ một lượng bột viên tương ứng 0,2 g theophyllin với 10 ml hỗn hợp gồm 60 thể tích *cloroform* (TT) và 40 thể tích *methanol* (TT), lọc và bốc hơi dịch lọc đến khô. Cần thu được phải cho phản ứng của nhóm xanthin (Phụ lục 8.1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc với nước (nếu cần), đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 272 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng nước làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch theophyllin chuẩn có nồng độ tương đương với dung dịch thử, pha trong nước.

Tính lượng theophyllin được hòa tan dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng $C_7H_8N_4O_2$ của theophyllin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng theophyllin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước - *methanol* (75 : 25). Điều chỉnh tỉ lệ nếu cần.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg theophyllin vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 1 ml *methanol* (TT), lắc đều và thêm 50 ml nước. Lắc siêu âm 10 min để hòa tan, pha loãng bằng nước đến vạch, lắc đều và lọc. Hút 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng nước vừa đủ đến vạch, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch theophyllin chuẩn 0,01 % trong nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Hệ số đối xứng của pic theophyllin không được lớn hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trong 6 lần tiêm lặp lại không được quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng, $C_7H_8N_4O_2$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic theophyllin trong dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_7H_8N_4O_2$ của theophyllin chuẩn.

Bảo quản

Đựng trong bao bì kín.

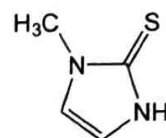
Loại thuốc

Thuốc giãn phế quản nhóm xanthin.

Hàm lượng thường dùng

100 mg.

THIAMAZOL



$C_4H_6N_2S$

P.t.l: 114,2

Thiamazol là 1-methyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-thion, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_4H_6N_2S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc nâu nhạt. Dễ tan trong nước và methylen clorid, dễ tan hoặc tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C, D.

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

B. Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 10 ml dung dịch *acid sulfuric* (TT) 0,28 % (tt/tt) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch *acid sulfuric* (TT) 0,28 % (tt/tt). Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng bước sóng từ 200 nm đến 300 nm, dung dịch thu được phải cho hai cực đại hấp thụ ở bước sóng 211 nm và 251 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ ở bước sóng 251 nm và độ hấp thụ ở bước sóng 211 nm phải từ 2,5 đến 2,7.

C. Nhiệt độ nóng chảy: Từ 143 °C đến 146 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Silica gel F_{254} .

Dung môi khai triển: Amoniac TT₁ - 2-propanol - toluen (1 : 24 : 75).

Dung dịch thử: Hòa tan 5,0 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg thiamazol chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg 2-methylimidazol (TT) trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 2,0 ml bằng dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được