

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 285 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi hệ số phân giải giữa hai pic morphin và codein trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải không nhỏ hơn 2,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn và dung dịch thử, tính hàm lượng của morphin hydroclorid, $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$ trong morphin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Thuốc gây nghiện. Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giảm đau opioid.

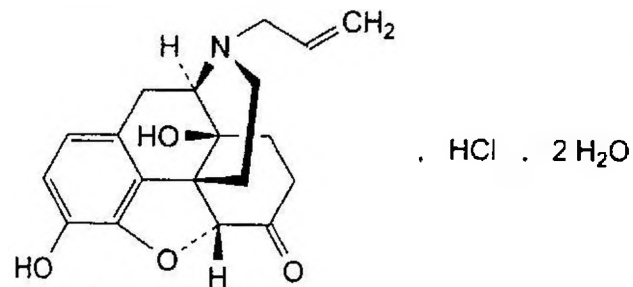
Hàm lượng thường dùng

2 mg/ml, 4 mg/ml, 10 mg/ml.

NALOXON HYDROCLORID

Naloxoni hydrochloridum

Naloxon hydroclorid dihydrat



$C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

P.t.l: 399,9

Naloxon hydroclorid là 4,5 α -epoxy-3,14-dihydroxy-17-(prop-2-enyl)morphinan-6-on hydroclorid dihydrat phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm.

Dễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong toluen.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C.

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

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Methanol - lớp trên của hỗn hợp gồm 60 ml dung dịch amoniac 2 M và 100 ml butanol (5 : 95).

Dung dịch thử: Hòa tan 8 mg chế phẩm trong 0,5 ml nước và pha loãng thành 1 ml bằng methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 8 mg naloxon hydroclorid chuẩn trong 0,5 ml nước và pha loãng thành 1 ml bằng methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl của mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 2/3 bản mỏng. Để bản mỏng khô ngoài không khí. Phun lên bản mỏng dung dịch mới pha kali fericyanid (TT) 0,5 % trong dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT). Quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 25,0 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 - kiềm

Thêm 0,05 ml dung dịch đỏ methyl (TT) vào 10,0 ml dung dịch S. Dung dịch phải chuyển màu khi thêm không quá 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CE) hoặc dung dịch acid hydrocloric 0,02 N (CE).

Góc quay cực riêng

Từ -181° đến -170°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Xác định trên dung dịch S.

Tạp chất D

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 1,58 g amoni hydrocarbonat (TT) trong 950 ml nước, điều chỉnh pH dung dịch đến 9,0 bằng amoniac (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động A: Acetonitril (TT₁) - dung dịch A (20 : 80).

Pha động B: Acetonitril (TT₁) - dung dịch A (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg tạp chất D chuẩn của naloxon trong dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Thêm 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) vào 4,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 20,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3) theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 50	100	0
50 - 51	100 → 0	0 → 100
51 - 60	0	100

Thời gian lưu tương đối của tạp chất D so với naloxon (thời gian lưu khoảng 50 min) khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), hệ số đối xứng của pic tạp chất D không được lớn hơn 1,8.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, pic tương ứng với tạp chất D không được có diện tích lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (75 ppm).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 1,10 g natri octansulfonat (TT) trong 950 ml nước, điều chỉnh đến pH 2,0 bằng dung dịch acid phosphoric 50 % (tt/tt), lọc và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động A: Acetonitril - tetrahydrofuran - dung dịch A (20 : 40 : 940).

Pha động B: Tetrahydrofuran - acetonitril - dung dịch A (40 : 170 : 790).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg naloxon chuẩn dùng để định tính pic (có chứa các tạp chất A, B, C, D, E và F) trong 1 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 40	100 → 0	0 → 100
40 - 50	0	100

Thời gian lưu tương đối của các pic so với naloxon (thời gian lưu khoảng 11 min) như sau: Tạp chất C khoảng 0,6; tạp chất A khoảng 0,8; tạp chất F khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,1; tạp chất E khoảng 3,0; tạp chất B khoảng 3,2. Xác định các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo naloxon chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của các tạp chất A, B, C, D, E và F.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) tối thiểu phải bằng 2,0, trong đó H_p là chiều cao của pic tạp chất D và H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất D và pic naloxon.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính toán, nhân diện tích pic của tạp chất E với 0,5.

Các tạp chất A, B, C, E, F: Diện tích pic của mỗi tạp chất A, B, C, E và F không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %). Các tạp chưa xác định: Mỗi tạp chất không được có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng tất cả các tạp chất: Tổng diện tích của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,8 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 4,5 α -epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-on (noroxymorphon).

Tạp chất B: 4,5 α -epoxy-14-hydroxy-17-(prop-2-enyl)-3-(prop-2-enyloxy)morphinan-6-on(3-O-allyl naloxon).

Tạp chất C: 4,5 α -epoxy-3,10 α ,14-trihydroxy-17-(prop-2-enyl)morphinan-6-on (10 α -hydroxynaloxon).

Tạp chất D: 7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-3,14-dihydroxy-17-(prop-2-enyl)morphinan-6-on (7,8-didehydro naloxon).

Tạp chất E: 4,5 α :4',5' α -diepoxy-3,3',14,14'-tetrahydroxy-17,17'-bis(prop-2-enyl)-2,2'-bimorphinanyl-6,6'-dion (2,2'-binaloxon).

Tạp chất F: 4,5 α -epoxy-3,10 β ,14-trihydroxy-17-(prop-2-enyl)morphinan-6-on (10 β -hydroxynaloxon).

Tạp chất G: 4,5 α -epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-(prop-2-enyl)morphinan-6-on (3-O-methylnaloxon).

Nước

Từ 7,5 % đến 11,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 0,50 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 50 ml ethanol 96 % (TT), thêm 5,0 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CĐ) và tiến hành phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), dùng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N trong ethanol (CĐ) làm dung dịch chuẩn độ. Đọc thế tích giữa hai điểm uốn của đường chuẩn độ.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N trong ethanol (CĐ) tương đương với 36,38 mg C₁₄H₁₄N₂.HNO₃.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

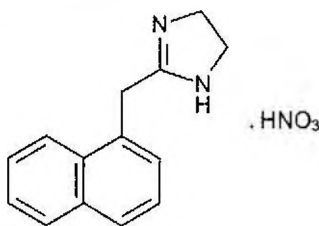
Thuốc đối kháng opioid, thuốc giải độc opioid.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

NAPHAZOLIN NITRAT

Naphazolini nitras



C₁₄H₁₄N₂.HNO₃

P.t.l: 273,3

Naphazolin nitrat là 2-(1-naphthylmethyl)-2-imidazolin nitrat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₁₄H₁₄N₂.HNO₃, tính theo chế phẩm làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng. Hơi tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

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 naphazolin nitrat chuẩn.

B. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 25,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT). Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 230 nm đến 350 nm cho 4 cực đại hấp thụ ở bước sóng 270 nm, 280 nm, 287 nm và 291 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ đo được ở các bước sóng cực đại 270 nm, 287 nm và 291 nm so với độ

hấp thụ đo được ở bước sóng cực đại 280 nm phải lần lượt đạt từ 0,82 đến 0,86; từ 0,67 đến 0,70 và từ 0,65 đến 0,69.

C. Điểm chảy: Từ 167 °C đến 170 °C (Phụ lục 6.7).

D. Hòa tan 45 mg chế phẩm trong 2 ml nước. Thêm 1 ml acid sulfuric (TT). Lắc cẩn thận và để nguội. Thêm từng giọt, dọc theo thành ống nghiệm 1 ml dung dịch sắt (II) sulfat (TT₂). Ở phần tiếp giáp giữa 2 lớp chất lỏng xuất hiện một vòng màu nâu.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) bằng cách đun nóng nhẹ và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

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

pH

Dung dịch S có pH từ 5,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,1 g natri octansulfonat (TT) trong một hỗn hợp gồm 5 ml acid acetic băng (TT), 300 ml acetonitril (TT) và 700 ml nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 5 mg acid 1-naphthylacetic (TT) (tạp chất B) trong pha động, thêm 5 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg naphthyl-acetylenediamin chuẩn (tạp chất A) trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh octylsilyl silica gel đã được khóa các nhóm silanol (4 μm) với kích thước lỗ xốp là 6 nm.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của pic naphazolin.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic tương ứng với naphazolin và tạp chất B ít nhất là 5,0. Thời gian lưu của naphazolin khoảng 14 min.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử:

Diện tích pic tương ứng với tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Diện tích của bất kỳ pic phụ nào khác không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic phụ không được lớn hơn 5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Bò qua tất cả các pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %) và bất kỳ pic nào tương ứng với ion nitrat.

Clorid

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

Dùng 15 ml dung dịch S để thử.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 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 0,200 g chế phẩm trong 30 ml *acid acetic khan* (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 27,33 mg $C_{14}H_{14}N_2.HNO_3$.

Bảo quản

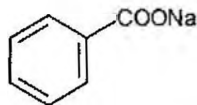
Trong chai lọ kín và tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kích thích thần kinh giao cảm.

NATRI BENZOAT

Natrii benzoas



$C_7H_5NaO_2$

P.t.l: 144,1

Natri benzoat là natri benzencarboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % $C_7H_5NaO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh hay hạt hoặc mảnh màu trắng, hơi hút ẩm. Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol 90 % (tt/tt).

Định tính

A. Chế phẩm phải cho phản ứng định tính (B) và (C) của ion benzoat (Phụ lục 8.1).

B. Chế phẩm phải cho phản ứng định tính (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong *nước không có carbon dioxyd* (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu V_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 10 ml *nước không có carbon dioxyd* (TT) và 0,2 ml *dung dịch phenolphthalein* (TT) vào 10 ml *dung dịch S*. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N* (CĐ) hoặc *dung dịch acid hydrochloric 0,1 N* (CĐ) cần dùng để làm *dung dịch chuyển* màu không quá 0,2 ml.

Hợp chất halogen

Tất cả các dụng cụ thủy tinh được dùng phải không có clorid và phải được chuẩn bị bằng cách ngâm qua đêm trong *dung dịch acid nitric 35 %* (TT), được rửa sạch và ngâm trong nước. Phải có chỉ dẫn rằng dụng cụ thủy tinh được dùng riêng cho phép thử này.

Dung dịch thử: Lấy 20,0 ml *dung dịch S*, thêm 5 ml *nước*, pha loãng thành 50,0 ml bằng *ethanol 96 %* (TT).

Xác định clor đã bị ion hóa

Không được quá 0,02 %.

Trong 3 bình định mức 25 ml, chuẩn bị các *dung dịch* sau:

Dung dịch (1): Thêm vào 4,0 ml *dung dịch thử*, 3 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT) và 3 ml *ethanol 96 %* (TT). *Dung dịch* này được dùng để chuẩn bị *dung dịch A*.

Dung dịch (2): Thêm vào 3 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT), 2 ml *nước* và 5 ml *ethanol 96 %* (TT). *Dung dịch* này được dùng để chuẩn bị *dung dịch B*.

Dung dịch (3): Thêm vào 4,0 ml *dung dịch clorid mẫu 8 phần triệu Cl* (TT), 6,0 ml *nước*. *Dung dịch* này dùng để chuẩn bị *dung dịch C*.

Thêm riêng rẽ vào 4 bình định mức 25 ml, (ký hiệu A, B, C, D) lần lượt 10 ml *dung dịch (1)*, 10 ml *dung dịch (2)*, 10 ml *dung dịch (3)* và 10,0 ml *nước*. Thêm vào mỗi bình 5 ml *dung dịch sắt (III) amoni sulfat* (TT), trộn đều và thêm từng giọt, vừa thêm vừa lắc, 2 ml *acid nitric* (TT) và 5 ml *dung dịch thủy ngân (II) thiocyanat* (TT). Lắc. Pha loãng *dung dịch* trong mỗi bình thành 25,0 ml bằng *nước* và để các bình trong chậu nước ở 20 °C trong 15 min. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng 460 nm trong cốc đo 2 cm của *dung dịch A*, lấy *dung dịch B* làm mẫu trắng và của *dung dịch C*, lấy *dung dịch D* làm mẫu trắng. Độ hấp thụ của *dung dịch A* không được lớn hơn độ hấp thụ của *dung dịch C*.

Xác định clor toàn phần

Không được quá 0,03 %.

Dung dịch (1): Thêm 7,5 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng* (TT) và 0,125 g *hợp kim nhôm nickel* (TT) vào 10 ml *dung dịch thử*. Đun nóng trên nồi cách thủy 10 min. Để nguội đến nhiệt độ phòng, lọc vào bình định mức có dung tích 25 ml và rửa phễu lọc 3 lần, mỗi lần với 2 ml *ethanol 96 %* (TT) (tủa nhẹ có thể hình thành rồi biến mất khi acid hóa). Pha loãng dịch lọc và nước rửa thành 25,0 ml bằng *nước*. *Dung dịch* này được dùng để chuẩn bị *dung dịch A*.

Dung dịch (2): Chuẩn bị như dung dịch (1), nhưng thay 10,0 ml dung dịch thứ bằng 10,0 ml hỗn hợp đồng thể tích ethanol 96 % (TT) và nước. Dung dịch này dùng để chuẩn bị dung dịch B.

Dung dịch (3): Thêm 4,0 ml nước vào 6,0 ml dung dịch clorid mẫu 8 phần triệu Cl (TT). Dung dịch này dùng để chuẩn bị dung dịch C.

Thêm riêng rẽ vào 4 bình định mức 25 ml (ký hiệu A, B, C, D), lần lượt 10 ml dung dịch (1), 10 ml dung dịch (2), 10 ml dung dịch (3) và 10 ml nước.

Thêm vào mỗi bình 5 ml dung dịch sắt (III) amoni sulfat (TT), trộn đều và thêm từng giọt, vừa thêm vừa lắc 2 ml acid nitric (TT) và 5 ml dung dịch thủy ngân (II) thiocyanat (TT), lắc. Pha loãng dung dịch trong mỗi bình thành 25,0 ml bằng nước và để các bình trong chậu nước ở 20 °C trong 15 min. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) ở bước sóng 460 nm, trong cốc đo 2 cm của dung dịch A, dùng dung dịch B làm mẫu trắng và của dung dịch C, dùng dung dịch D làm mẫu trắng. Độ hấp thụ của dung dịch A không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch C.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 2,0 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

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 20 ml acid acetic khan (TT), làm nóng đến 50 °C nếu cần thiết. Để nguội, dùng 0,05 ml dung dịch naphtholbenzein (TT) làm chỉ thị. Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) đến khi màu xanh lục xuất hiện.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 14,41 mg C₇H₅NaO₂.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Chất bảo quản.

NATRI BROMID

Natrii bromidum

NaBr

P.t.l: 102,9

Natri bromid phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % NaBr, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột cốm màu trắng hay gần như trắng hoặc tinh thể nhỏ mờ đục hay trong suốt không màu, hơi hút ẩm.

Đễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Định tính

A. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của bromid (Phụ lục 8.1).
B. Dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) phải cho phản ứng của natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxycđ (TT) và pha loãng thành 100 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 - kiềm

Thêm 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT) vào 10 ml dung dịch S. Lượng dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CĐ) hoặc dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ) cần dùng để làm dung dịch chuyển màu không quá 0,5 ml.

Bromat

Thêm 1 ml dung dịch hồ tinh bột (TT), 0,1 ml dung dịch kali iodid 10 % (TT) và 0,25 ml dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT) vào 10 ml dung dịch S. Để yên ở chỗ tối trong 5 min. Không được có màu xanh hoặc tím xuất hiện.

Clorid và sulfat

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 0,600 g kali hydroxyd (TT) trong nước dùng cho sắc ký và pha loãng thành 1000,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 50 ml nước dùng cho sắc ký và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 25,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký.

Dung dịch đối chiếu (1): Thêm 1,0 ml dung dịch sulfat chuẩn 10 phần triệu SO₄ (TT) và 12,0 ml dung dịch clorid chuẩn 50 phần triệu Cl (TT) vào 25,0 ml dung dịch thử (1) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 10,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký. Lấy 2,0 ml dung dịch thu được, thêm 8,0 ml dung dịch clorid chuẩn 50 phần triệu Cl (TT) và pha loãng thành 20,0 ml bằng nước dùng cho sắc ký.

Mẫu trắng: Nước dùng cho sắc ký.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 2 mm) được nhồi pha tĩnh là hạt trao đổi anion có tính kiềm mạnh loại dùng cho sắc ký (13 μm).

Detector điện dẫn với bộ khử ion phù hợp.

Tốc độ dòng: 0,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

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

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2,5 lần thời gian lưu của bromid.

Thời gian lưu của clorid khoảng 5 min, của bromid khoảng 8 min, của sulfat khoảng 16 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 clorid và pic của bromid ít nhất là 8,0.

Giới hạn:

Dùng sắc ký đồ của mẫu trắng để hiệu chỉnh diện tích pic thu được từ dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (1).

Clorid: Diện tích pic clorid trên sắc ký đồ dung dịch thử (2) không được lớn hơn chênh lệch giữa diện tích pic clorid trên sắc ký đồ dung dịch thử (2) và diện tích pic clorid trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,6 %).

Sulfat: Diện tích pic sulfat trên sắc ký đồ dung dịch thử (2) không được lớn hơn chênh lệch giữa diện tích pic sulfat trên sắc ký đồ dung dịch thử (2) và diện tích pic sulfat trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (100 phần triệu).

Iodid

Thêm 0,15 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT) và 2 ml methylen clorid (TT) vào 5 ml dung dịch S. Lắc và để tách lớp. Lớp dưới không được có màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 1).

Sắt

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Lấy 5 ml dung dịch S pha loãng thành 10 ml bằng nước để thử.

Magnesi và các kim loại kiềm thổ

Không được quá 0,02 % tính theo Ca (Phụ lục 9.4.16).

Lấy 10,0 g chế phẩm tiến hành thử. Thể tích của dung dịch natri edetat 0,01 M (CD) đã dùng không được quá 5,0 ml.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 12 ml dung dịch S thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) làm mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 3 h).

Định lượng

Hòa tan 85,0 mg chế phẩm trong nước, thêm 5 ml dung dịch acid nitric loãng (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng nước. Chuẩn độ bằng dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD) tương đương với 10,29 mg NaBr.

Tính hàm lượng phần trăm của NaBr theo công thức sau:

$$a - 2,902b$$

Trong đó:

a là hàm lượng phần trăm của NaBr và NaCl trong phần định lượng tính theo NaBr.

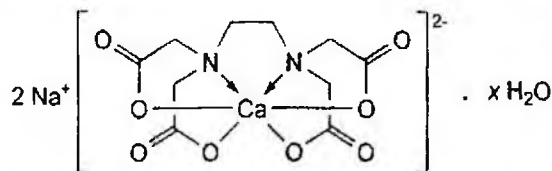
b là hàm lượng phần trăm của Cl trong phép thử Clorid và sulfat.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

NATRI CALCI EDETAT

Natrii calcii edetas



$C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8 \cdot xH_2O$

P.t.1: 374,3 (khan)

Natri calci edetat là dinatri [(ethylenedinitrilo) tetraacetato] calciat (2-) có chứa một lượng không xác định nước kết tinh, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm. Dễ tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phô hấp thụ hồng ngoại của natri calci edetat chuẩn. Chuẩn bị mẫu đo dưới dạng đĩa nén.

B. Hòa tan 2 g chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 6 ml dung dịch chì nitrat (TT), lắc và thêm 3 ml dung dịch kali iodid 16,6 % (TT), không được có tủa màu vàng xuất hiện. Kiểm hóa dung dịch trên bằng cách thêm dung dịch amoniac 2 M (TT) dùng giấy quỳ đỏ làm chỉ thị và thêm 3 ml dung dịch amoni oxalat 4 % (TT), tủa trắng tạo thành.

C. Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 10 ml dung dịch kali pyroantimonat (TT), tinh thể trắng được tạo thành. Dùng thìa thủy tinh cọ vào thành ống để tăng tốc độ tạo thành tủa.

D. Nung chế phẩm, cẩn sau nung cho phản ứng (B) của calci (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

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

pH

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. pH của dung dịch thu được từ 6,5 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất A

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: Hòa tan 50,0 mg sắt sulfat pentahydrat (TT) trong 50 ml dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT), thêm 750 ml nước và điều chỉnh đến pH 1,5 bằng dung dịch

acid sulfuric 0,5 M (TT) hoặc *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, thêm 20 ml *ethylen glycol (TT)* và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Hỗn hợp dung môi: Hòa tan 10,0 g *sắt sulfat pentahydrat (TT)* trong 20 ml *dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT)*, thêm 780 ml nước và điều chỉnh đến pH 2,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT)*, thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 40,0 mg *acid nitrilotriacetic (TT)* trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Thêm vào 1,0 ml dung dịch thu được 0,1 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh carbon graphiti hình cầu dùng cho sắc ký (5 μm) với diện tích bề mặt riêng 120 m²/g và kích thước lỗ xốp 25 nm.

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

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Lọc và tiêm các dung dịch ngay lập tức.

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 4 lần thời gian lưu của phức hợp sắt của tạp chất A.

Thời gian lưu của phức hợp sắt của tạp chất A khoảng 5 min, của phức hợp sắt của acid edetic khoảng 10 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic của phức hợp sắt của tạp chất A và pic của phức hợp sắt của acid edetic ít nhất là 7; tỉ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 50 đối với pic tạp chất A.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (0,1 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid nitrilotriacetic.

Dinatri edetat

Không được quá 1,0 %.

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 250 ml nước. Thêm 10 ml *dung dịch đệm amoniac pH 10,0 (TT)* và khoảng 50 mg *hỗn hợp đen eriocrom T (TT)*. Chỉ thị phải chuyển màu tím khi thêm không quá 1,5 ml *dung dịch magnesi clorid 0,1 M (CĐ)*.

Clorid

Không được quá 0,1 %.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,7 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Thêm 30 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* vào dung dịch thu được và để yên 30 min, sau đó lọc. Pha loãng 10 ml dịch lọc thành 50 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu: Lấy 0,40 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT)*, thêm 6 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* và pha loãng thành 50 ml bằng nước.

Lọc dung dịch thử và dung dịch đối chiếu nếu cần. Thêm 1 ml *dung dịch bạc nitrat 1,7 % (TT)* vào hai dung dịch, trộn đều. Để yên 5 min tránh ánh sáng.

Dung dịch thử không được đục hơn dung dịch đối chiếu.

Sắt

Không được quá 80 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Pha loãng 2,5 ml dung dịch S thành 10,0 ml bằng nước và tiến hành thử. Thêm 0,25 g *calci clorid (TT)* vào dung dịch thử và chuẩn trước khi thêm *acid mercaptoacetic (TT)*.

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 6. Dùng 2 ml *dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Từ 5,0 đến 13,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan khoảng 0,500 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 200 ml với cùng dung môi. Lấy 20,0 ml dung dịch thu được, thêm 80 ml nước và điều chỉnh đến pH 2 bằng *dung dịch acid nitric loãng (TT)*. Thêm 0,1 ml *dung dịch da cam xylenol (TT)* làm chỉ thị và chuẩn độ bằng *dung dịch bismuth nitrat 0,01 M (CĐ)* đến khi màu dung dịch chuyển từ vàng sang đỏ.

1ml *dung dịch bismuth nitrat 0,01 M (CĐ)* tương đương với 3,74 mg C₁₀H₁₂CaN₂Na₂O₈.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

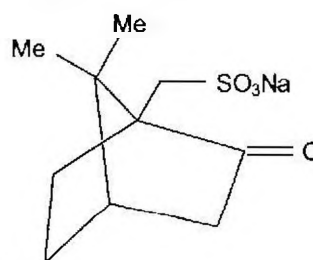
Làm chất tạo phức điều trị ngộ độc chì.

Chế phẩm

Dung dịch tiêm truyền.

NATRI CAMPHOSULFONAT

Natri camphosulfonas



C₁₀H₁₅O₄SNa

P.t.l: 254,3

Natri camphosulfonat là muối natri của acid 10-camphosulfonic (acid 7,7-dimetyl-2-oxobicyclo-[2.2.1]heptan-1-methansulfonic), thu được bằng cách điều chế từ camphor (thiên nhiên hay tổng hợp) với acid sulfuric đậm đặc và anhydrid acetic.

Tính chất

Bột kết tinh trắng, có mùi long não nhẹ, vị hơi đắng. Dễ bị hút ẩm, vón cục, đổi màu vàng.

Rất dễ tan trong nước; tan trong ethanol; ít tan trong ether, benzen, cyclohexan; không tan trong carbon tetraclohid.

Định tính

A. Điểm chảy: 283 °C đến 286 °C (Phụ lục 6.7).

B. Góc quay cực riêng:

+17,25° đến +19,25° (đối với natri camphosulfonat điều chế từ camphor thiên nhiên).

-1,5° đến +1,5° (đối với natri camphosulfonat điều chế từ camphor tổng hợp, racemic).

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong nước, pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi và tiến hành đo (Phụ lục 6.4).

C. Đun nóng khoảng 1 g chế phẩm với vài viên natri hydroxyd (TT), sẽ bốc mùi đặc trưng của camphor.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 2 g chế phẩm trong 10 ml nước. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu của dung dịch iod 0,00005 N.

pH

Hòa tan 1 g chế phẩm trong 10 ml nước không có carbon dioxyd (TT). pH của dung dịch thu được phải từ 6,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Bari

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 2 giọt dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT) và 2,5 ml dung dịch bão hòa calci sulfat (TT). Dung dịch thu được phải trong.

Clorid

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 15 ml nước và tiến hành thử.

Sulfat

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

Hòa tan 0,3 g chế phẩm trong 15 ml nước và tiến hành thử.

Kim loại nặng

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

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Lấy 12 ml dung dịch này thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 2 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 2,7 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C; 2 h).

Bảo quản

Trong chai lọ nút kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

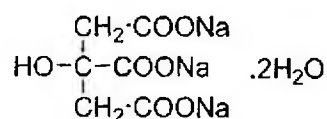
Kích thích thần kinh trung ương (ưu tiên hành não). Dùng kích thích hô hấp và trợ tim.

Chế phẩm

Dung dịch tiêm; dung dịch uống nhỏ giọt.

NATRI CITRAT

Natrii citras



$\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

P.t.l: 294,1

Natri citrat là trinati 2-hydroxypropan-1,2,3-tricarboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể dạng hạt trắng, hút ẩm nhẹ trong không khí ẩm. Dễ tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Dung dịch S: Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

A. Thêm 4 ml nước vào 1 ml dung dịch S, dung dịch thu được phải cho phản ứng của ion citrat (Phụ lục 8.1).

B. 1 ml dung dịch S phải cho phản ứng A của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

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

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,1 ml dung dịch phenolphtalein (TT) vào 10 ml dung dịch S. Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) hoặc dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ) cần dùng để làm dung dịch chuyển màu không quá 0,2 ml.

Chất dễ carbon hóa

Thêm 10 ml acid sulfuric (TT) vào 0,20 g chế phẩm đã được nghiền nhỏ và làm nóng trong cách thủy ở 90 ± 1 °C trong 60 min. Làm lạnh nhanh. Dung dịch có màu không được đậm hơn màu mẫu V₂ hoặc VL₂ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Clorid

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Oxalat

Không được quá 0,03 %.

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong 4 ml nước. Thêm 3 ml acid hydrochloric (TT) và 1 g kẽm hạt (TT) vào dung dịch trên, đun nóng trên cách thủy trong 1 min. Để yên 2 min, gạn

lớp chất lỏng vào ống nghiệm có chứa 0,25 ml dung dịch phenylhydrazin hydroclorid 1,0 % và đun đến sôi. Làm nguội nhanh, chuyển vào ống nghiệm có chia vạch, thêm một lượng thể tích tương đương acid hydrocloric (TT) và 0,25 ml dung dịch kali fericyanid 5 % (TT). Lắc và để yên 30 min. Màu hồng của dung dịch không được đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị tương tự trong cùng thời gian nhưng dùng 4 ml dung dịch acid oxalic 0,005 % thay cho 0,50 g chế phẩm hòa tan trong 4 ml nước.

Sulfat

Không được quá 0,015 % (Phụ lục 9.4.14).
Thêm 2 ml dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT) vào 10 ml dung dịch S, thêm nước vừa đủ 15 ml và tiến hành thử.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
Lấy 12 ml dung dịch S tiến hành theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Từ 11,0 % đến 13,0 % (Phụ lục 10.3).
Dùng 0,300 g chế phẩm. Sau khi thêm chế phẩm, khuấy trong 15 min trước khi chuẩn độ.

Chất gây sốt

Nếu chế phẩm được dự định dùng để sản xuất dung dịch tiêm với thể tích lớn thì phải đạt phép thử này.
Tiêm cho 1 kg thỏ 10 ml dung dịch vừa mới pha trong nước cất pha tiêm (TT) có chứa 10,0 mg chế phẩm và 7,5 mg calci clorid (TT) không có chất gây sốt trong 1 ml (Phụ lục 13.4).

Định lượng

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 20 ml acid acetic khan (TT), làm nóng đến khoảng 50 °C. Để nguội. Dùng 0,25 ml dung dịch naphtholbenzein (TT) làm chỉ thị và chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) đến khi có màu xanh lục.
1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 8,602 mg $C_6H_5Na_3O_7$.

Bảo quản

Trong lọ kín.

Loại thuốc

Thuốc kiểm hóa.

NATRI CLORID*Natrii chloridum*

NaCl

P.t.l: 58,44

Natri clorid phải chứa từ 99,0 % đến 100,5 % NaCl, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng hay tinh thể không màu hay hạt trắng hoặc gần như trắng. Dễ tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol khan.

Định tính

A. Chế phẩm phải cho phản ứng của clorid (Phụ lục 8.1).
B. Chế phẩm phải cho phản ứng của natri (Phụ lục 8.1).
Nếu chế phẩm dạng hạt thì nghiền nhỏ trước khi tiến hành các phép thử.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 20,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 100,0 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 - kiềm

Thêm 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT) vào 20 ml dung dịch S. Lượng dung dịch acid hydrocloric 0,01 N (CĐ) hoặc dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ) cần dùng để làm dung dịch chuyển màu không quá 0,5 ml.

Bromid

Không được quá 100 phần triệu.
Thêm 4,0 ml nước, 2,0 ml dung dịch đỏ phenol (TT₂) và 1,0 ml dung dịch cloramin T 0,01 % vào 0,5 ml dung dịch S, trộn đều ngay. Sau đúng 2 min, thêm 0,15 ml dung dịch natri thiosulfat 0,1 M (TT), trộn đều và pha loãng thành 10,0 ml bằng nước.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 590 nm, dùng nước làm mẫu trắng. Độ hấp thụ của dung dịch trên không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị trong cùng một thời gian, cùng cách tiến hành, dùng 5,0 ml dung dịch kali bromid 3,0 mg/l.

Ferocyanid

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong 6 ml nước. Thêm 0,5 ml hỗn hợp gồm 5 ml dung dịch sắt (III) amoni sulfat 1 % trong dung dịch acid sulfuric 0,25 % và 95 ml dung dịch sắt (II) sulfat 1,0 %. Màu xanh không được xuất hiện trong vòng 10 min.

Iodid

Làm ẩm 5 g chế phẩm bằng cách thêm từng giọt hỗn hợp vừa mới pha gồm 0,15 ml dung dịch natri nitrit 10 % (TT), 2 ml dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT), 25 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) và 25 ml nước. Sau 5 min, quan sát dưới ánh sáng ban ngày, hỗn hợp chất thử không được có màu xanh.

Nitrit

Thêm 10 ml nước vào 10 ml dung dịch S. Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 354 nm không được lớn hơn 0,01.

Phosphat

Không được quá 25 phần triệu (Phụ lục 9.4.12).

Pha loãng 2,0 ml dung dịch S thành 100 ml bằng nước và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 7,5 ml dung dịch S thành 30 ml bằng nước cất và tiến hành thử.

Nhôm

Không được quá 0,2 phần triệu (Phụ lục 9.4.9).

Nếu chế phẩm được dự định dùng để sản xuất các dung dịch thẩm tách màng bụng, thẩm tách máu hoặc lọc máu, thì phải đáp ứng yêu cầu phép thử này.

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 g chế phẩm trong 100 ml nước và thêm 10 ml dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT).

Dung dịch đối chiếu: Trộn đều 2 ml dung dịch nhôm mẫu 2 phần triệu Al (TT), 98 ml nước và 10 ml dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT).

Dung dịch mẫu trắng: Trộn đều 10 ml dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT) và 100 ml nước.

Arsen

Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.2, phương pháp A).

Dùng 5 ml dung dịch S để đo.

Bari

Thêm 5 ml nước cất và 2 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT) vào 5 ml dung dịch S. Sau 2 h, dung dịch không được đục hơn hỗn hợp gồm 5 ml dung dịch S và 7 ml nước cất.

Sắt

Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Lấy 10 ml dung dịch S và tiến hành thử. Dùng hỗn hợp gồm 4 ml dung dịch sắt mẫu 1 phần triệu Fe (TT) và 6 ml nước để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Magnesi và các kim loại kiềm thổ

Không được quá 0,01 % tính theo Ca (Phụ lục 9.4.16).

Dùng 10,0 g chế phẩm và 150 mg hỗn hợp đen eriocrom T (TT). Thể tích của dung dịch natri edetat 0,01 M (CD) đã dùng không được quá 2,5 ml.

Kali

Không được quá 0,05 %.

Nếu chế phẩm được dự định để sản xuất thuốc tiêm, hoặc các dung dịch thẩm tách máu, lọc máu, thẩm tách màng bụng, thì chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu phép thử này.

Phương pháp quang phổ phát xạ nguyên tử (Phụ lục 4.4, Phương pháp 1).

Dung dịch thử: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dây dung dịch chuẩn: Hòa tan 1,144 g kali clorid (TT) đã được sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 3 h trong nước và pha loãng thành 1000,0 ml với cùng dung môi (dung dịch chứa 600 µg K/ml). Tiếp tục pha dây dung dịch chuẩn theo yêu cầu.

Đo cường độ phát xạ ở bước sóng 766,5 nm.

Kim loại nặng

Không được quá 5 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 12 ml dung dịch S và tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 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; 2 h).

Nội độc tố vi khuẩn

Phải ít hơn 5 EU/g (Phụ lục 13.2).

Nếu chế phẩm được dự định để sản xuất các dạng thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu nào khác để loại nội độc tố thì phải tiến hành phép thử này.

Định lượng

Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Chuẩn độ bằng dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CD) tương đương với 5,844 mg NaCl.

Nhãn

Nhãn cần ghi rõ nếu chế phẩm phù hợp dùng để sản xuất các dạng thuốc tiêm hoặc dùng để sản xuất các dung dịch thẩm tách màng bụng, thẩm tách máu hoặc lọc máu.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Cung cấp chất điện giải.

Chế phẩm

Thuốc tiêm truyền, thuốc nhỏ mắt.

THUỐC NHỎ MẮT NATRI CLORID 0,9 %**Collyrium Natrii chloridi**

Thuốc nhỏ mắt natri clorid là dung dịch vô khuẩn của natri clorid trong nước.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nhỏ mắt" (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng natri clorid, NaCl, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong suốt, không màu.

Định tính

Dung dịch chế phẩm cho các phản ứng của ion clorid và ion natri (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 6,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Lấy chính xác 10 ml chế phẩm, cho vào bình nón 100 ml, thêm 3 giọt dung dịch kali cromat (TT) làm chỉ thị. Định lượng bằng dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) đến khi có tủa hồng.

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) tương đương với 5,844 mg NaCl.

Bảo quản

Ở nhiệt độ không quá 25 °C.

Loại thuốc

Rửa mắt.

Hàm lượng thường dùng

0,9 %.

THUỐC TIÊM NATRI CLORID

Injectio Natrii chloridi

Là dung dịch vô khuẩn của natri clorid trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng natri clorid, NaCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

Chế phẩm phải có phản ứng của ion natri và ion clorid (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Lấy chính xác 10,0 ml chế phẩm, cho vào một bình nón có dung tích 100 ml, thêm 3 giọt dung dịch kali cromat (TT) làm chỉ thị. Chuẩn độ bằng dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) đến khi có tủa hồng.

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) tương đương với 5,844 mg NaCl.

Bảo quản

Chế phẩm được đóng trong ống thủy tinh 5 ml hàn kín. Để ở nơi nhiệt độ không quá 25 °C.

Loại thuốc

Cung cấp chất điện giải.

Hàm lượng thường dùng

0,9 %.

THUỐC TIÊM TRUYỀN NATRI CLORID

ĐẲNG TRƯỞNG

Infusio Natrii chloridi isotonica

Là dung dịch vô khuẩn của natri clorid trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm không được có các chất bảo quản.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền” mục “Thuốc tiêm truyền” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng natri clorid, NaCl, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

Chế phẩm phải có phản ứng của ion natri và ion clorid (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Giới hạn tiêu phân

Khi chế phẩm được đóng ở thể tích 100 ml trở lên, tiến hành xác định giới hạn tiêu phân (Phụ lục 11.8). Chế phẩm phải đạt yêu cầu của phép thử A. Xác định giới hạn tiêu phân không nhìn thấy bằng mắt thường.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,5 EU/ml.

Tiến hành thử theo chuyên luận “ Phép thử nội độc tố vi khuẩn” (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Lấy chính xác 10,0 ml chế phẩm, cho vào một bình nón có dung tích 100 ml, thêm 3 giọt dung dịch kali cromat (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) đến khi có tủa hồng.

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) tương đương với 5,844 mg NaCl.

Bảo quản

Chế phẩm được đóng trong chai thủy tinh trung tính hoặc chai lọ bằng chất dẻo 300 ml, 500 ml, nút kín. Để ở nơi không quá 25 °C.

Loại thuốc

Cung cấp chất điện giải.

Hàm lượng thường dùng

0,9 %.

NATRI HYDROCARBONAT*Natrii hydrocarbonas***Natri bicarbonat**NaHCO₃ P.t.l: 84,01Natri hydrocarbonat phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % NaHCO₃.**Tính chất**

Bột kết tinh trắng. Tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %. Khi đun nóng ở trạng thái khô hoặc ở trong dung dịch, sẽ chuyển dần thành natri carbonat.

Định tính*Dung dịch S:* Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 90 ml nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

A. Thêm 0,1 ml dung dịch phenolphtalein (TT) vào 5 ml dung dịch S, màu hồng nhạt xuất hiện. Đun nóng, khí bay lên và dung dịch có màu đỏ.

B. Dung dịch S phải cho phản ứng của carbonat và hydrocarbonat (Phụ lục 8.1).

C. Dung dịch S phải cho phản ứng (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

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

Carbonat

pH của dung dịch S vừa mới pha không được lớn hơn 8,6 (Phụ lục 6.2).

Clorid

Không được quá 0,015 % (Phụ lục 9.4.5).

Thêm 2 ml acid nitric (TT) vào 7 ml dung dịch S và pha loãng thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,015 % (Phụ lục 9.4.14).

Thêm acid hydrochloric (TT) vào hỗn dịch chứa 1,0 g chế phẩm trong 10 ml nước đến khi trung tính và thừa khoảng 1 ml rồi pha loãng thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Amoni

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.1).

Lấy 10 ml dung dịch S pha loãng thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử theo phương pháp A. Dùng hỗn hợp gồm 5 ml nước và 10 ml dung dịch amoni mầu 1 phần triệu NH₄ (TT) để chuẩn bị mầu đối chiếu.**Arsen**

Không được quá 2 phần triệu (Phụ lục 9.4.2).

Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp A.

Calci

Không được quá 0,01 % (Phụ lục 9.4.3).

Thêm acid hydrochloric (TT) vào hỗn dịch chứa 1,0 g chế phẩm trong 10 ml nước cho đến khi trung tính, pha loãng thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 2 ml acid hydrochloric (TT) và 18 ml nước. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chỉ mầu 1 phần triệu Pb (TT) làm mầu đối chiếu.

Sắt

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.13).

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 5 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT), pha loãng thành 10 ml bằng nước và tiến hành thử.

Định lượng

Hòa tan 1,500 g chế phẩm trong 50 ml nước không có carbon dioxyd (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid hydrochloric 1 N (CE), dùng 0,2 ml dung dịch da cam methyl (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch acid hydrochloric 1 N (CE) tương đương với 84,0 mg NaHCO₃.**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Kháng acid, điều trị thiếu hụt điện giải.

THUỐC BỘT NATRI HYDROCARBONAT*Pulveres Natrii hydrocarbonas*

Chế phẩm là thuốc bột uống có chứa natri hydrocarbonat. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng natri hydrocarbonat, NaHCO₃, không ít hơn 0,985 g trong 1 g chế phẩm.**Tính chất**

Bột trắng, khô rời không vón cục, vị mặn.

Định tính*Dung dịch S:* Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 90 ml nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 100 ml bằng cùng dung môi.

A. Lấy 5 ml dung dịch S, thêm vào 0,1 ml dung dịch phenolphtalein (TT), màu hồng nhạt xuất hiện. Đun nóng, khí bay lên và dung dịch có màu đỏ.

B. Chế phẩm cho phản ứng của carbonat và hydrocarbonat (Phụ lục 8.1).

C. Dung dịch S cho phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Carbonat

pH của dung dịch S vừa mới pha không được lớn hơn 8,6 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Hòa tan 1,500 g chế phẩm trong 50 ml nước không có carbon dioxide (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid hydrochloric 1 N (CĐ), dùng 0,2 ml dung dịch da cam methyl (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch acid hydrochloric 1 N (CĐ) tương đương với 84,0 mg NaHCO₃.

Bảo quản

Chế phẩm đóng gói trong bao kín, bảo quản ở nhiệt độ không quá 30 °C.

Loại thuốc

Dung dịch làm kiềm hóa, điều hòa cân bằng acid - kiềm.

Hàm lượng thường dùng

5 g, 10 g, 20 g, 50 g, 100 g.

THUỐC TIÊM NATRI HYDROCARBONAT

Injectio Natrii bicarbonas

Là dung dịch vô khuẩn của natri hydrocarbonat trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm có thể chứa chất ổn định thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng natri hydrocarbonat, NaHCO₃, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

Chế phẩm phải cho phản ứng đặc trưng của ion natri và ion hydrocarbonat (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 7,5 đến 8,5 (Phụ lục 6.2).

Chất gây sốt

Theo phương pháp Thử chất gây sốt (Phụ lục 13.4). Dùng 10 ml chế phẩm đối với thuốc tiêm natri bicarbonat có nồng độ 2,5 % hay ít hơn cho 1 kg trọng lượng thỏ. Đối với chế phẩm có nồng độ natri hydrocarbonat lớn hơn 2,5 % thì pha loãng chế phẩm bằng nước để pha thuốc tiêm không có chất gây sốt để được dung dịch có nồng độ natri hydrocarbonat 2,5 % và dùng 10 ml dung dịch này cho 1 kg trọng lượng thỏ.

Định lượng

Lấy một thể tích chế phẩm tương ứng với 1 g natri hydrocarbonat. Chuẩn độ bằng dung dịch acid hydrochloric

0,5 N (CĐ), dùng dung dịch da cam methyl (TT) làm chỉ thị. 1 ml dung dịch acid hydrochloric 0,5 N (CĐ) tương đương với 42,0 mg NaHCO₃.

Bảo quản

Thuốc thường đóng ống thủy tinh trung tính kín. Để nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

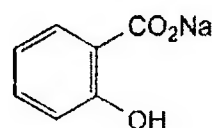
Thuốc kháng acid và thuốc kiềm hóa.

Hàm lượng thường dùng

1,4 %, 4,2 %, 7,5 %, 8,4 %.

NATRI SALICYLAT

Natrii salicylas



C₇H₅NaO₃

P.t.l: 160,1

Natri salicylat là natri 2-hydroxybenzencarboxylat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₇H₅NaO₃, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc gần như trắng hay tinh thể nhỏ không màu hay hình vẩy óng ánh.

Đễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C.

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

B. Dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) phải cho phản ứng của salicylat (Phụ lục 8.1).

C. Chế phẩm phải cho phản ứng của natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxide (TT) được chuẩn bị từ nước cất và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn dung dịch màu mẫu VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid

Thêm 0,1 ml dung dịch đỏ phenol (TT) vào 20 ml dung dịch S, dung dịch có màu vàng. Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ) cần dùng để làm màu của dung dịch chuyển sang màu đỏ tím không quá 2,0 ml.

Clorid

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.5).
 Thêm 5 ml nước và 10 ml acid nitric loãng (TT) vào 5 ml dung dịch S, sau đó lọc. Pha loãng 10 ml dịch lọc thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,06 % (Phụ lục 9.4.14).
 Pha loãng 2,5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).
 Hòa tan 1,60 g chế phẩm trong 16 ml hỗn hợp nước - ethanol 96 % (5 : 10). Lấy 12 ml dung dịch tiến hành thử theo phương pháp 2. Dùng 10 ml dung dịch chỉ mẫu 2 phần triệu thu được bằng cách pha loãng từ dung dịch chỉ mẫu 100 phần triệu Pb (TT) với hỗn hợp nước - ethanol 96 % (5 : 10), để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
 (1,00 g; 105 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,130 g chế phẩm trong 30 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CE). 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 (CE) tương đương với 16,01 mg C₇H₅NaO₃.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

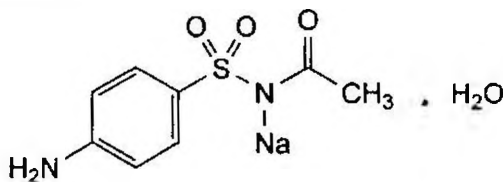
Chống viêm, giảm đau.

Chế phẩm

Viên nén.

NATRI SULFACETAMID

Sulfacetamidum natricum



C₈H₉N₂NaO₃ · H₂O

P.t.l: 254,2

Natri sulfacetamid là natri acetyl[(4-aminophenyl)sulfonyl]azanid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₈H₉N₂NaO₃S, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hoặc trắng ánh vàng. Dễ tan trong nước, khó tan trong ethanol khan.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của natri sulfacetamid chuẩn.

B. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch đệm phosphat pH 7,0 (TT). Phở hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được từ bước sóng 230 nm đến 350 nm có một cực đại hấp thụ tại bước sóng 255 nm. Độ hấp thụ riêng tại bước sóng cực đại từ 660 đến 720, tính theo chế phẩm khan.

C. Hòa tan 1 g chế phẩm trong 10 ml nước, thêm 6 ml dung dịch acid acetic 2 M (TT), lọc lấy tủa. Rửa tủa bằng một lượng nhỏ nước và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 4 h. Nhiệt độ nóng chảy của tủa thu được phải từ 181 °C đến 185 °C (Phụ lục 6.7).

D. Hòa tan khoảng 1 mg tủa thu được ở phản ứng định tính C trong 1 ml nước bằng cách đun nóng. Dung dịch thu được cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1) với tủa màu đỏ cam tạo thành.

E. Dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) phải cho phản ứng của natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và có màu không được đậm hơn dung dịch màu mẫu VL₄ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 8,0 đến 9,5 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: Acid acetic băng - methanol - nước dùng cho sắc ký (1 : 10 : 89).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg natri sulfacetamid chuẩn và 5 mg sulfanilamid (TT) (tạp chất A) trong 1,0 ml pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): 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.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 7 lần thời gian lưu của sulfacetamid.

Thời gian lưu tương đối so với sulfacetamid (thời gian lưu khoảng 5 min) của tạp chất A khoảng 0,5. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của sulfacetamid ít nhất là 5,0.

Giới hạn:

Hệ số hiệu chỉnh: Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất A với 0,5.

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Các 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 (2) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: A. 4-aminobenzensulfonamid (sulfanilamid).

Tạp chất B: N-(4-sulfamoylphenyl)acetamid.

Tạp chất C: N-[[4-(acetylamino)phenyl]sulfonyl]acetamid.

Tạp chất D: 4,4'-sulfonyldianilin (dapson).

Sulfat

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.14).

Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước cất và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi. Thêm 25 ml dung dịch acid acetic 2 M (TT), lắc 30 min và lọc. Lấy 15 ml dịch lọc để thử.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8)

Lấy 12 ml dịch lọc thu được ở mục Sulfat tiến hành theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Từ 6,0 % đến 8,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 50 ml nước và 20 ml dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT). Thêm 3 g kali bromid (TT), làm lạnh dung dịch trong nước đá và tiến hành phương pháp chuẩn độ bằng nitrit (Phụ lục 10.4). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo điện.

1 ml dung dịch natri nitrit 0,1 M (CE) tương đương với 23,62 mg C₈H₉N₂NaO₃S.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng khuẩn.

Chế phẩm

Thuốc nhỏ mắt.

NATRI SULFAT**Natrii sulfas****Natri sulfat ngậm mười phần tử nước**

Na₂SO₄·10H₂O

P.t.l: 322,2

Natri sulfat phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % Na₂SO₄, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng hoặc tinh thể trong suốt không màu.

Dễ tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %.

Tan một phần trong nước kết tinh của chính nó ở khoảng 33 °C.

Định tính

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

B. Chế phẩm phải cho phản ứng của sulfat (Phụ lục 8.1).

C. 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 5,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyc (TT) được chuẩn bị từ nước cất và pha loãng thành 100 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 - kiềm

Thêm 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT) vào 10 ml dung dịch S. Lượng dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CE) hoặc dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CE) cần dùng để làm dung dịch chuyển màu không quá 0,5 ml.

Clorid

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Calci

Không được quá 0,02 % (Phụ lục 9.4.3), nếu chế phẩm được dùng để sản xuất thuốc tiêm truyền.

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước cất và tiến hành thử.

Sắt

Không được quá 40 phần triệu (Phụ lục 9.4.13), nếu chế phẩm được dùng để sản xuất thuốc tiêm truyền.

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước và tiến hành thử.

Magnesi

Không được quá 0,01 %, nếu chế phẩm được dùng để sản xuất thuốc tiêm truyền.

Thêm 1 ml glycerin 85 % (TT), 0,15 ml dung dịch vàng titan (TT), 0,25 ml dung dịch amoni oxalat 4 % (TT) và 5 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT) vào 10 ml dung dịch S, lắc đều. Dung dịch thu được nếu có màu hồng thì màu không được đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị đồng thời trong cùng một điều kiện, nhưng thay 10 ml dung dịch S bằng hỗn hợp 5 ml dung dịch magnesi mẫu 10 phần triệu Mg (TT) và 5 ml nước.

Kim loại nặng

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

Lấy 12 ml dung dịch S, tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 52,0 % đến 57,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 30 °C trong 1 h; sau đó 130 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 40 ml nước. Thêm vào dung dịch thu được hỗn hợp gồm có 0,2 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và 80 ml methanol (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch chì nitrat 0,1 M (CĐ). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2) dùng điện cực chọn lọc chì làm điện cực chỉ thị và điện cực bạc - bạc clorid làm điện cực đối chiếu.

1 ml dung dịch chì nitrat 0,1 M (CĐ) tương đương với 14,20 mg Na₂SO₄.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc nhuận tràng.

Nhãn

Nhãn cần ghi rõ nếu chế phẩm phù hợp dùng để sản xuất thuốc tiêm.

NATRI SULFAT KHAN**Natrii sulfas anhydricum**

Na₂SO₄

P.t.l: 142,0

Natri sulfat khan phải chứa từ 98,5 % đến 101,0 % Na₂SO₄, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng, hút ẩm. Dễ tan trong nước.

Định tính

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

B. Chế phẩm phải cho phản ứng của sulfat (Phụ lục 8.1).

C. 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 2,2 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) được chuẩn bị từ nước cất và pha loãng thành 100 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 - kiềm

Thêm 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT) vào 10 ml dung dịch S. Lượng dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CĐ) hoặc dung dịch natri hydroxyd 0,01 N (CĐ) cần dùng để làm dung dịch chuyển màu không quá 0,5 ml.

Clorid

Không được quá 0,045 % (Phụ lục 9.4.5).

Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Calci

Không được quá 0,045 % (Phụ lục 9.4.3), nếu chế phẩm được dùng để sản xuất thuốc tiêm truyền.

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước cất và tiến hành thử.

Sắt

Không được quá 90 phần triệu (Phụ lục 9.4.13), nếu chế phẩm được dùng để sản xuất thuốc tiêm truyền. Pha loãng 5 ml dung dịch S thành 10 ml bằng nước và tiến hành thử.

Magnesi

Không được quá 0,02 %, nếu chế phẩm được dùng để sản xuất thuốc tiêm truyền.

Thêm 1 ml glycerin 85 % (TT), 0,15 ml dung dịch vàng titan (TT), 0,25 ml dung dịch amoni oxalat 4 % (TT) và 5 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT) vào 10 ml dung dịch S, lắc đều. Dung dịch thu được nếu có màu hồng thì màu không được đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được chuẩn bị đồng thời trong cùng một điều kiện, nhưng thay 10 ml dung dịch S bằng hỗn hợp 5 ml dung dịch magnesi mẫu 10 phần triệu Mg (TT) và 5 ml nước.

Kim loại nặng

Không được quá 45 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 12 ml dung dịch S, tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 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; 130 °C).

Định lượng

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 40 ml nước. Thêm vào dung dịch thu được hỗn hợp gồm có 0,2 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và 80 ml methanol (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch chì nitrat 0,1 M (CD). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2) dùng điện cực chọn lọc chỉ làm điện cực chỉ thị và điện cực bạc - bạc clorid làm điện cực đối chiếu.

1 ml dung dịch chì nitrat 0,1 M (CD) tương đương với 14,20 mg Na₂SO₄.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc nhuận tràng.

Nhãn

Nhãn cần ghi rõ nếu chế phẩm phù hợp dùng để sản xuất thuốc tiêm.

NATRI THIOSULFAT

Natrii thiosulfas

Natri hyposulfit

Na₂S₂O₃.5H₂O

P.t.l: 248,2

Natri thiosulfat phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % Na₂S₂O₃.5H₂O.

Tính chất

Tinh thể trong, không màu, lên hoa trong không khí khô. Rất tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %, tan trong nước kết tinh của nó ở khoảng 49 °C.

Định tính

Dung dịch S: Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

A. Chế phẩm làm mất màu dung dịch iod - iodid (TT).

B. Lấy 0,5 ml dung dịch S, thêm 0,5 ml nước, 2 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N có tủa trắng chuyển nhanh sang vàng rồi dần dần sang đen.

C. Lấy 2,5 ml dung dịch S, thêm 2,5 ml nước, 1 ml acid hydrochloric (TT), sẽ xuất hiện tủa lưu huỳnh và khí bay ra sẽ làm xanh giấy tím hồ tinh bột có iodat (TT).

D. 1 ml dung dịch S phải cho phản ứng (A) của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong 50 ml nước cất, thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M (TT) và pha loãng thành 100 ml bằng nước cất.

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

pH

Từ 6,0 đến 8,4 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S vừa pha xong để đo.

Sulfat và sulfit

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 2,5 ml dung dịch S vừa pha xong thành 10 ml bằng nước cất. Hút 3 ml dung dịch thu được, thêm 2 ml dung dịch iod - iodid (TT), thêm tiếp từng giọt dung dịch iod - iodid (TT) cho đến khi có màu vàng rất nhạt bền vững. Pha loãng với nước cất thành 15 ml và tiến hành thử.

Sulfid

Thêm 0,5 ml dung dịch natri nitroprusiat 0,5 % (TT) mới pha vào 10 ml dung dịch S, dung dịch thu được không được có màu tím.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu.

Thêm 0,05 ml dung dịch natri sulfid (TT) vào 10,0 ml dung dịch S, để yên 2 min. Dung dịch thu được không được có màu đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu có chứa 10 ml dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) và 0,05 ml dung dịch natri sulfid (TT).

Định lượng

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 20 ml nước và chuẩn độ bằng dung dịch iod 0,1 N (CD). Vào lúc cuối chuẩn độ, thêm 1 ml dung dịch hồ tinh bột (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch iod 0,1 N (CD) tương đương với 24,82 mg Na₂S₂O₃.5H₂O.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Điều trị ngộ độc cyanid.

Chế phẩm

Thuốc tiêm, viên nén.

VIÊN NÉN NATRI THIOSULFAT

Tabellae Natrii thiosulfas

Là viên nén bao tan trong ruột chứa natri thiosulfat.

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 natri thiosulfat, Na₂S₂O₃.5H₂O, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Dung dịch S: Loại bỏ lớp bao của viên, nghiền thành bột mịn. Lấy lượng bột chế phẩm tương ứng với khoảng 1,0 g natri thiosulfat hòa tan trong 10 ml nước không có carbon dioxyd (TT), lọc.

- A. Dung dịch S cho phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).
 B. Lấy 1 ml dung dịch S, thêm vài giọt *dung dịch iod 0,1 N (TT)*, màu biến mất.
 C. Lấy 1 ml dung dịch S, thêm 1 ml *acid hydrochloric (TT)*, sẽ xuất hiện tủa lưu huỳnh và có mùi của lưu huỳnh dioxyd.
 D. Lấy 1 ml dung dịch S, thêm 2 ml *dung dịch bạc nitrat 0,1 N (TT)*, sẽ xuất hiện tủa trắng chuyển nhanh sang vàng rồi dần dần sang đen.

Độ rã

Viên phải đáp ứng yêu cầu trong mục "Phép thử độ rã của viên bao tan trong ruột" (Phụ lục 11.7).

Định lượng

Cân 20 viên đã loại bỏ lớp bao, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác lượng bột viên nghiền mịn tương ứng khoảng 0,5 g natri thiosulfat, hòa tan trong 20 ml nước và chuẩn độ bằng *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)*. Vào lúc cuối chuẩn độ, thêm 1 ml *dung dịch hồ tinh bột (TT)*.

1 ml *dung dịch iod 0,1 N (CĐ)* tương đương với 24,82 mg $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Bảo quản

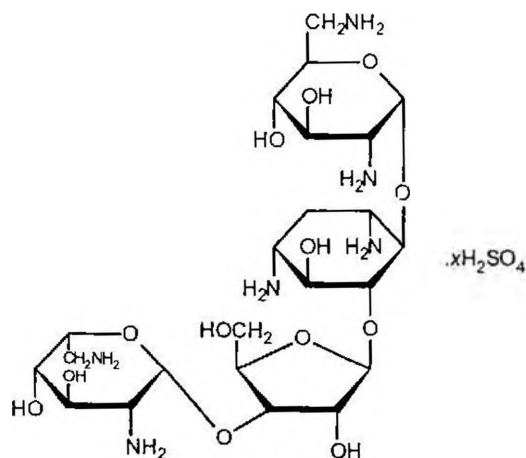
Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giải độc. Chống nấm.

Hàm lượng thường dùng

0,33 g.

NEOMYCIN SULFAT**Neomycini sulfas**

$\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_{13} \cdot x\text{H}_2\text{SO}_4$

P.t.l: 615 (dạng base)

Neomycin sulfat là hỗn hợp muối sulfat của các chất được sản xuất bằng cách nuôi cấy một số chủng *Streptomyces fradiae* chọn lọc, thành phần chính là muối sulfat của 2-deoxy-4-O-(2,6-diamino-2,6-dideoxy-α-D-glucopyranosyl)-5-O-[3-O-(2,6-diamino-2,6-dideoxy-

β-L-idopyranosyl)-β-D-ribofuranosyl]-D-streptamin (neomycin B). Hoạt lực không được nhỏ hơn 680 IU trong 1 mg, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc trắng ngà, hút ẩm. Rất dễ tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong acetone.

Định tính

A. Trong phần Neomycin C, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

B. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion sulfat (Phụ lục 8.1).

pH

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi. Dung dịch có pH từ 5,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Góc quay cực riêng

Từ +53,5° đến +59,0°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Neamin

Không được quá 2 %.

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

Bản mỏng: Silica gel H.

Dung môi khai triển: Dicloromethan - amoniac - methanol (10 : 20 : 30).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,5 mg neamin chuẩn trong 1,0 ml nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Trộn 0,5 ml dung dịch thử và 0,5 ml dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μl thành dải 5 mm mỗi dung dịch trên. Để khô vết. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được ít nhất 8 cm. Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Phun thuốc thử ninhydrin và kẽm clorid (TT) và sấy bản mỏng ở 110 °C trong 15 min. Phun bản mỏng lần nữa với thuốc thử trên và sấy lại ở 110 °C trong 15 min. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết tương ứng với neamin không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết chính tách rõ rệt.

Neomycin C

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

Bản mỏng: Silica gel.

Dung môi khai triển: Methanol - dung dịch natri clorid 20 % (20 : 80).

Dung dịch thử: Hòa tan 40 mg chế phẩm trong nước và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 30 mg framycetin sulfat chuẩn trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 25,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 40 mg neomycin sulfat chuẩn trong nước và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l thành dải 5 mm mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được ít nhất 12 cm. Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Phun dung dịch ninhydrin (TT) và sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết neomycin C (có R_f hơi nhỏ hơn R_f của vết chính) không được đậm hơn vết của dung dịch đối chiếu (1) (15 %), nhưng phải đậm hơn vết của dung dịch đối chiếu (2) (3 %). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) có một vết với R_f hơi nhỏ hơn R_f của vết chính.

Sulfat

Từ 27,0 % đến 31,0 % sulfat (SO_4) tính theo chế phẩm đã làm khô.

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 100 ml nước và điều chỉnh đến pH 11 bằng amoniac (TT). Thêm 10,0 ml dung dịch bari clorid 0,1 M (CĐ) và khoảng 0,5 mg đỏ tía phthalein (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch Trilon B 0,1 M (CĐ), khi dung dịch bắt đầu chuyển màu, thêm 50 ml ethanol 96 % (TT), tiếp tục chuẩn độ đến khi màu xanh tím biến mất.

1 ml dung dịch bari clorid 0,1 M (CĐ) tương đương với 9,606 mg sulfat (SO_4).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 8,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, 60 °C, áp suất không quá 0,7 kPa, phosphor pentoxyd, 3 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp Thử vi sinh vật (Phụ lục 13.9).

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Chế phẩm

Viên nén, dung dịch uống, dịch nhỏ mắt, nhỏ tai, mỡ tra mắt, mỡ và kem bôi ngoài da.

THUỐC NHỎ MẮT NEOMYCIN

Collyrium Neomycini

Thuốc nhỏ mắt neomycin là dung dịch vô khuẩn của neomycin sulfat trong nước. Có thể có thêm tá dược thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc nhỏ mắt” (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng neomycin từ 90,0 % đến 130,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong suốt, không màu đến vàng nhạt.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Methanol - amoniac 13,5 M - cloroform (60 : 40 : 20)

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch neomycin sulfat chuẩn 0,5 %.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa đồng lượng thể tích của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng một lượng thể tích dung dịch chế phẩm tương đương với 3,5 IU neomycin, 1 μ l dung dịch đối chiếu (1), 1 μ l dung dịch đối chiếu (2). Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra và để khô ngoài không khí, phun dung dịch ninhydrin 1 % trong butanol và sấy ở 105 °C trong 2 min.

Vết chính màu đỏ trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, hình dạng, màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) chỉ cho 1 vết chính màu đỏ duy nhất.

B. Dung dịch chế phẩm phải cho phản ứng của sulfat (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 6,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Lấy chính xác một thể tích chế phẩm có chứa 17 500 IU neomycin vào bình định mức 50 ml, thêm nước vừa đủ đến vạch, lắc đều. Tiến hành định lượng theo Phụ lục 13.9 Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

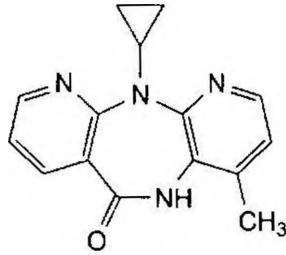
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Hàm lượng thường dùng

17 000 IU/10 ml, 34 000 IU/10 ml.

NEVIRAPIN KHAN
Nevirapinum anhydricum

C₁₅H₁₄N₄O

P.t.l: 266,3

Nevirapin khan là 11-cyclopropyl-4-methyl-5,11-dihydro-6*H*-dipyrido [3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]diazepin-6-on, phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % C₁₅H₁₄N₄O, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, hơi tan hoặc khó tan trong methylen clorid, khó tan trong methanol.

Định tính

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

B. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Mất khối lượng do làm khô.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch amoni dihydrophosphat 0,288 % được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (20 : 80).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 24,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp 4 ml acetonitril (TT) và 80 ml pha động, siêu âm đến khi tan hoàn toàn và pha loãng thành 100,0 ml với pha động.
Dung dịch thử (2): Pha loãng 3,0 ml dung dịch thử (1) thành 25,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml với pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Thêm 2,0 ml pha động vào một lọ nevirapin chuẩn dùng để định tính pic (có chứa tạp A, B và C), lắc và siêu âm trong 1 min.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 24,0 mg nevirapin khan chuẩn trong hỗn hợp 4 ml acetonitril (TT) và 80 ml pha động, siêu âm đến khi tan hoàn toàn và pha loãng thành 100,0 ml với pha động. Pha loãng 3,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml với pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh hexadecylamidylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 μl.

Cách tiến hành:

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

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 10 lần thời gian lưu của nevirapin.

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo nevirapin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) để định tính các pic tạp chất A, B và C.

Thời gian lưu tương đối so với nevirapin (thời gian lưu khoảng 8 min) của tạp chất B khoảng 0,7; tạp chất A khoảng 1,5 và tạp chất C khoảng 2,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ dung dịch đối chiếu (2), hệ số phân giải giữa pic tạp chất B và pic nevirapin không nhỏ hơn 5.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử (1):

Tạp chất A, B, C: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Các 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 của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,6 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 11-ethyl-4-methyl-5,11-dihydro-6*H*-dipyrido[3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]diazepin-6-on.

Tạp chất B: 4-methyl-5,11-dihydro-6*H*-dipyrido[3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]diazepin-6-on.

Tạp chất C: 4-methyl-11-propyl-5,11-dihydro-6*H*-dipyrido[3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]diazepin-6-on.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8)

Lấy 0,50 g chế phẩm, tiến hành thử theo phương pháp 7. Dùng 1,0 ml dung dịch chỉ 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).

Tre sulfat

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Tiến hành như mô tả trong phần Tạp chất liên quan với những thay đổi sau:

Tiến hành sắc ký với 25 μl dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (3)

Tính hàm lượng phần trăm nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic nevirapin trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (3) và hàm lượng $C_{15}H_{14}N_4O$ trong nevirapin khan chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Ức chế enzym phiên mã ngược thuộc nhóm non-nucleosid, kháng HIV.

Chế phẩm

Thuốc viên nén, hỗn dịch uống.

VIÊN NÉN NEVIRAPIN

Tabellae Nevirapini

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa nevirapin.

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 nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn, tương ứng với khoảng 0,02 g nevirapin, với 100 ml *methanol* (TT), lọc và pha loãng 5 ml dịch lọc thành 50 ml với *methanol* (TT). Phổ hấp thụ từ ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở dải sóng từ 220 nm đến 350 nm phải phù hợp với phổ của dung dịch nevirapin chuẩn có nồng độ tương đương, trong cùng dung môi.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic nevirapin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch *acid hydrochloric* 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian thử qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, pha loãng bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ nevirapin khoảng 0,02 mg/ml.

Độ độ hấp thụ của dung dịch thử ở bước sóng cực đại khoảng 313 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là môi trường hòa tan. So sánh với dung dịch nevirapin chuẩn có cùng nồng độ pha trong môi trường hòa tan.

Yêu cầu: Không ít hơn 70% (Q) lượng nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 3,0, pha động, dung dịch chuẩn, dung dịch thử và điều kiện sắc ký: Chuẩn bị như mục Định lượng.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch thử và ghi lại sắc đồ trong khoảng thời gian gấp 6 lần thời gian lưu của pic nevirapin.

Hàm lượng các tạp chất nếu có trên sắc ký đồ của dung dịch thử được tính theo phương pháp chuẩn hóa (Phụ lục 5 các kỹ thuật tách sắc ký).

Giới hạn: Mỗi tạp chất không được quá 1,0 %, tổng các tạp chất không được quá 2,0 %. Bỏ qua các pic của mẫu trắng và các pic có diện tích nhỏ hơn 0,05 %.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm phosphat pH 3,0: Hòa tan 12,0 g *natri dihydrophosphat khan* (TT) trong 800 ml nước, điều chỉnh đến pH 3,0 ± 0,05 bằng *acid phosphoric* (TT) và pha loãng bằng nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động: *Acetonitril - methanol - dung dịch đệm phosphat pH 3,0* (20 : 20 : 60).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng nevirapin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, khoảng 0,5 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg nevirapin, vào bình định mức 100 ml, thêm 80 ml pha động và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều và lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm). Detector quang phổ từ ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết của cột tính theo pic nevirapin không được nhỏ hơn 7500; hệ số đối xứng của pic nevirapin không được lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic nevirapin từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic nevirapin thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{15}H_{14}N_4O$ trong nevirapin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng virus.

Hàm lượng thường dùng

200 mg.

NHÔM HYDROXYD KHÔ*Aluminii hydroxydum siccum*

Nhôm hydroxyd khô là nhôm oxyd ngậm nước, phải chứa từ 47,0 % đến 60,0 % Al_2O_3 (P.t.l: 102,0).

Tính chất

Bột trắng vô định hình.

Thực tế không tan trong nước, tan trong các acid vô cơ loãng và trong các dung dịch hydroxyd kiềm.

Định tính

Dung dịch S: Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong 7,5 ml *acid hydrochloric (TT)* bằng cách đun nóng trên cách thủy và pha loãng thành 50 ml bằng nước.

Dung dịch S phải cho phản ứng của ion nhôm (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu số II (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VL₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn kiềm

Lắc 1,0 g chế phẩm với 20 ml nước không có carbon dioxyd (TT) trong 1 min và lọc. Thêm vào 10 ml dịch lọc, 0,1 ml *dung dịch phenolphthalein (TT)*. Dung dịch nếu có màu hồng, phải mất màu khi cho thêm 0,3 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ)*.

Khả năng trung hòa

Tiến hành phép thử ở 37 °C.

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong 100 ml nước, đun nóng, thêm 100,0 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ)* đã được làm nóng trước và khuấy liên tục. pH của dung dịch sau 10 min, 15 min và 20 min không được dưới 1,8; 2,3 và 3,0 và ở bất kỳ thời điểm nào cũng không được quá 4,5. Thêm 10,0 ml *dung dịch acid hydrochloric 0,5 N (CĐ)* đã được làm nóng trước, khuấy liên tục trong 1 h và chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đến pH 3,5. Lượng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ)* đã dùng không được quá 35,0 ml.

Clorid

Không được quá 1 % (Phụ lục 9.4.5).

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* bằng cách làm nóng và pha loãng thành 100 ml bằng nước. Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 15 ml bằng nước và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 1 % (Phụ lục 9.4.14).

Pha loãng 4 ml dung dịch S thành 100 ml bằng nước. Lấy 15 ml dung dịch thu được và tiến hành thử.

Arsen

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

Lấy 10 ml dung dịch S tiến hành thử theo phương pháp A.

Kim loại nặng

Không được quá 60 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Trung hòa 10 ml dung dịch S bằng *amoniac đậm đặc (TT)*, dùng *dung dịch vàng metanil (TT)* làm chỉ thị ngoại. Lọc nếu cần, rồi pha loãng thành 15 ml bằng nước. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng 10 ml *dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Giới hạn nhiễm khuẩn

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).

Chế phẩm không được có vi khuẩn đường ruột, các vi khuẩn Gram âm khác và *Escherichia coli* (Phụ lục 13.6).

Định lượng

Hòa tan 0,800 g chế phẩm trong 10 ml *dung dịch acid hydrochloric 25 % (TT)* bằng cách đun nóng trên cách thủy. Để nguội và pha loãng với nước thành 50,0 ml. Thêm vào 10,0 ml dung dịch này *dung dịch amoniac 6 M (TT)* cho tới khi bắt đầu xuất hiện tủa. Thêm một lượng tối thiểu *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)* cần thiết để hòa tan tủa và pha loãng với nước thành 20 ml. Tiến hành chuẩn độ nhôm theo phương pháp chuẩn độ complexon (Phụ lục 10.5). 1 ml *dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ)* tương đương với 5,098 mg Al_2O_3 .

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ dưới 30 °C.

Loại thuốc

Kháng acid dạ dày.

Chế phẩm

Viên nén, hỗn dịch.

NHÔM PHOSPHAT KHÔ*Aluminii phosphas siccum*

$AlPO_4 \cdot H_2O$

P.t.l: 122,0 (khan)

Nhôm phosphat khô chủ yếu là nhôm phosphat đã hydrat hóa, phải chứa từ 94,0 % đến 102,0 % $AlPO_4$ tính trên chế phẩm đã nung.

Tính chất

Bột màu trắng hay gần trắng. Rất khó tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol 96 %, tan trong các dung dịch loãng của acid vô cơ và kiềm hydroxyd.

Định tính

Dung dịch S: Hòa tan 2,00 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT)* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S cho phản ứng của ion nhôm và phản ứng B của ion phosphat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

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

pH

Hỗn dịch chế phẩm 4 % trong nước không có carbon dioxide (TT) có pH từ 5,5 đến 7,2 (Phụ lục 6.2).

Khả năng trung hòa

Cân 0,50 g chế phẩm, thêm 30 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ) ở 37 °C và duy trì nhiệt độ 37 °C trong 15 min, khuấy liên tục, pH của hỗn hợp này ở 37 °C sau 15 min phải từ 2,0 đến 2,5 (Phụ lục 6.2).

Arsen

Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.2, phương pháp A). Dùng 1,0 g chế phẩm.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8). Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thu được để thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Clorid

Không được quá 1,3 % (Phụ lục 9.4.5). Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid nitric loãng (TT) và pha loãng thành 200 ml bằng nước. Lấy 15 ml dung dịch thu được và tiến hành thử.

Sulfat

Không được quá 0,6 % (Phụ lục 9.4.14). Pha loãng 8 ml dung dịch S thành 100 ml bằng nước. Lấy 15 ml dung dịch thu được và tiến hành thử.

Phosphat tan

Không được quá 1,0 % tính theo PO₄³⁻.
 Dung dịch thử: Lắc 5,0 g chế phẩm với 150 ml nước trong 2 h, lọc và rửa phễu lọc bằng 50 ml nước. Tập trung dịch lọc và nước rửa, thêm nước vừa đủ 250,0 ml. Pha loãng 10 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 2,86 g kali dihydrophosphat (TT) trong nước và pha loãng thành 100 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 5 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 3 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 5 ml bằng nước.

Cách tiến hành: Lấy 5,0 ml của mỗi dung dịch trên, thêm vào mỗi dung dịch 4 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT), 1 ml dung dịch amoni molybdat (TT), 5 ml nước và 2 ml dung dịch có chứa 0,10 g 4-methyl-aminophenol sulfat (TT), 0,5 g natri sulfit khan (TT) và 20,0 g natri metabisulfit (TT) trong 100 ml nước. Trộn đều, để yên trong 15 min và thêm nước vừa đủ 25 ml. Để yên tiếp 15 min và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở bước sóng 730 nm.

Tinh hàm lượng phosphat tan từ đường chuẩn được thiết lập bởi các dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

Mất khối lượng do nung

Từ 10,0 % đến 20 %.
 (1,000 g, nung 800 °C đến khối lượng không đổi).

Định lượng

Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 10 ml dung dịch acid hydrochloric 2 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước. Lấy 10,0 ml dung dịch thu được, thêm 10,0 ml dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ) và 30 ml hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch amoni acetat (TT) và dung dịch acid acetic loãng (TT). Đun sôi trong 3 min, làm lạnh. Thêm 25 ml ethanol 96 % (TT) và 1 ml dung dịch dithizon 0,025 % mới pha trong ethanol 96 % (TT). Chuẩn độ lượng natri edetat 0,1 M thừa bằng dung dịch kẽm sulfat 0,1 M (CĐ) đến khi màu chuyển sang hồng.

1 ml dung dịch natri edetat 0,1 M (CĐ) tương đương với 12,20 mg AlPO₄.

Bảo quản

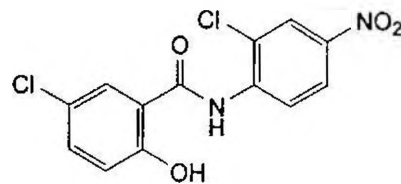
Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Kháng acid dạ dày.

NICLOSAMID KHAN

Niclosamidum anhydricum



C₁₃H₈Cl₂N₂O₄

P.t.l: 327,1

Niclosamid khan là 5-cloro-N-(2-cloro-4-nitrophenyl)-2-hydroxybenzamid, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % C₁₃H₈Cl₂N₂O₄, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể mịn màu trắng ánh vàng hoặc màu hơi vàng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong aceton, khó tan trong ethanol.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phô hấp thụ hồng ngoại của niclosamid khan chuẩn. Chuẩn bị mẫu thử bằng cách trộn 0,5 mg chế phẩm với 0,3 g kali bromid (TT) và nén thành viên nén.

B. Điểm chảy: Từ 227 °C đến 232 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT), thêm 0,1 g kê bột (TT), đun nóng trong cách thủy 10 min, để nguội và lọc. Thêm vào dịch lọc 1 ml dung dịch natri nitrit 0,5 % và để yên 3 min. Thêm 2 ml dung dịch amoni sulfamat 2 %, lắc, để yên 3 min và thêm 2 ml dung dịch naphthylethylendiamin dihydrochlorid 0,5 % (TT). Màu tím xuất hiện.

D. Đốt chế phẩm trên dây đồng bằng ngọn lửa không màu. Ngọn lửa chuyển màu xanh lục.

E. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Mất khối lượng do làm khô.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp đồng thể tích của acetonitril (TT) và dung dịch chứa 0,2 % kali dihydrophosphat, 0,1 % dinatri hydrophosphat, 0,2 % tetrabutylamoni hydroxylsulfat.

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong methanol (TT) bằng cách đun nóng nhẹ, để nguội và thêm methanol (TT) vừa đủ 50,0 ml.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng acetonitril (TT). Pha loãng tiếp 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng acetonitril (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành: Tiêm dung dịch đối chiếu. Điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic niclosamid không thấp hơn 20 % của thang đo. Tiêm dung dịch thử và tiến hành sắc ký trong khoảng thời gian gấp hai lần thời gian lưu của pic niclosamid. Trên sắc đồ của dung dịch thử: Tổng diện tích của các pic phụ, trừ pic niclosamid và pic dung môi, không được lớn hơn bốn lần diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %). Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 10 % diện tích của pic niclosamid trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,005 %).

Acid 5-clorosaliciclyc

Không được quá 60 phần triệu.

Dung dịch thử: Thêm 15 ml nước vào 1,0 g chế phẩm, đun sôi 2 min, để nguội, lọc qua màng lọc 0,45 μm, rửa màng lọc. Gộp dịch lọc và dịch rửa, pha loãng dịch thu được thành 20,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 30 mg acid 5-clorosaliciclyc (TT) trong 20 ml methanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng nước. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước.

Cách tiến hành: Thêm lần lượt 0,1 ml dung dịch sắt (III) clorid 1,3 % (TT) vào 10,0 ml dung dịch thử và 10,0 ml dung dịch đối chiếu. Màu tím tạo thành trong dung dịch thử không được đậm hơn màu tím tạo thành trong dung dịch đối chiếu.

2-Cloro-4-nitroanilin

Không được quá 0,01 %.

Dung dịch thử: Thêm 5 ml methanol (TT) vào 0,250 g chế phẩm, đun sôi, để nguội. Thêm 45 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT), đun sôi, để nguội, lọc rồi pha loãng dịch lọc thành 50,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg 2-cloro-4-nitroanilin (TT) trong methanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng methanol (TT). Pha loãng 2,0 ml dung dịch này thành 20,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT).

Cách tiến hành: Thêm lần lượt 0,5 ml dung dịch natri nitrit 0,5 % vào 10,0 ml dung dịch thử và 10,0 ml dung dịch đối chiếu. Để yên 3 min. Thêm 1 ml dung dịch amoni sulfamat 2 %, lắc, để yên trong 3 min rồi thêm 1 ml dung dịch naphthylethylendiamin dihydrochlorid 0,5 % (TT). Màu tím hồng tạo thành trong dung dịch thử không được đậm hơn màu tím hồng tạo thành trong dung dịch đối chiếu.

Clorid

Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.4.5).

Thêm hỗn hợp gồm 1,2 ml acid acetic (TT) và 40 ml nước vào 2,0 g chế phẩm, đun sôi trong 2 min, để nguội và lọc. Lấy 2 ml dịch lọc pha loãng với nước thành 15 ml để thử.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; 4 h).

Tro sulfat

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

Đùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Cân chính xác khoảng 0,300 g chế phẩm hòa tan trong 80 ml hỗn hợp đồng thể tích aceton (TT) và methanol (TT). Định lượng bằng dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M (CD). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M (CD) tương đương với 32,71 mg C₁₃H₈Cl₂N₂O₄.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

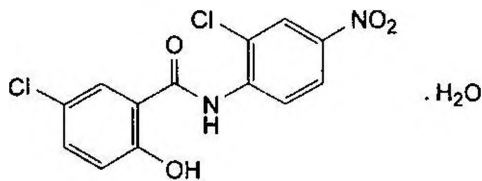
Tri giun sán.

Chế phẩm

Viên nén.

NICLOSAMID MONOHYDRAT

Niclosamidi monohydratum



$C_{13}H_8Cl_2N_2O_4 \cdot H_2O$

P.t.l: 345,1

Niclosamid monohydrat là 5-cloro-*N*-(2-cloro-4-nitrophenyl)-2-hydroxybenzamid monohydrat, phải chứa từ 98,0 % đến 101,0 % $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể mịn màu vàng.

Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong aceton, khó tan trong ethanol.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, E.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phô hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm sau khi đã sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 4 h phải phù hợp với phô hấp thụ hồng ngoại của niclosamid khan chuẩn.

B. Điểm chảy của chế phẩm sau khi đã sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 4 h phải từ 227 °C đến 232 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT), thêm 0,1 g bột kẽm (TT), đun nóng cách thủy 10 min, làm lạnh và lọc. Thêm vào dịch lọc 1 ml dung dịch natri nitrit 0,5 % và để yên 3 min. Thêm 2 ml dung dịch amoni sulphamat 2 %, lắc, để yên 3 min và thêm 2 ml dung dịch naphthyl ethylendiamin dihydroclorid 0,5 % (TT). Màu tím xuất hiện.

D. Đốt chế phẩm trên lưới đồng bằng ngọn lửa không màu. Ngọn lửa chuyển màu xanh lá cây.

E. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Mất khối lượng do làm khô.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - dung dịch chứa 0,2 % kali dihydrophosphat, 0,1 % dinatri hydrophosphat, 0,2 % tetrabutylamoni hydrosulfat (1 : 1).

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong methanol (TT), đun nóng nhẹ, làm lạnh và thêm methanol (TT) vừa đủ 50,0 ml.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng acetonitril (TT). Pha loãng tiếp 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng acetonitril (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4 mm) nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp hai lần thời gian lưu của pic niclosamid.

Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy sao cho chiều cao của pic niclosamid không thấp hơn 20 % của thang đo.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tổng diện tích của các pic phụ, trừ pic niclosamid và pic dung môi, không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic chính trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (0,2 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 10 % diện tích của pic niclosamid trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu.

Acid 5-clorosalicilic

Không được quá 60 phần triệu.

Dung dịch thử: Thêm 15 ml nước vào 1,0 g chế phẩm, đun sôi 2 min, làm lạnh, lọc qua màng lọc 0,45 μm, rửa màng lọc. Gộp dịch lọc và dịch rửa, pha loãng dịch thu được thành 20,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 30 mg acid 5-clorosalicilic (TT) trong 20 ml methanol (TT) và pha loãng với nước thành 100 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng nước.

Cách tiến hành: Thêm lần lượt 0,1 ml dung dịch sắt (III) clorid 1,3 % (TT) vào 10,0 ml dung dịch thử và 10,0 ml dung dịch đối chiếu. Màu tím của dung dịch thử không được đậm hơn màu tím của dung dịch đối chiếu.

2-Cloro-4-nitroanilin

Không được quá 0,01 %.

Dung dịch thử: Thêm 5 ml methanol (TT) vào 0,250 g chế phẩm đun sôi, làm lạnh. Thêm 45 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT), đun sôi, làm lạnh, lọc rồi pha loãng dịch lọc thành 50,0 ml với dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 50 mg 2-cloro-4-nitroanilin (TT) trong methanol (TT) và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi. Lấy 1 ml dung dịch thu được pha loãng với methanol (TT) thành 100 ml. Pha loãng tiếp 2 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT).

Cách tiến hành: Thêm lần lượt 0,5 ml dung dịch natri nitrit 0,5 % vào 10,0 ml dung dịch thử và 10,0 ml dung dịch đối chiếu. Để yên 3 min. Thêm 1 ml dung dịch amoni sulphamat 2 %, lắc, để yên trong 3 min rồi thêm 1 ml dung dịch naphthylethylendiamin dihydroclorid 0,5 % (TT). Màu tím hồng tạo thành trong dung dịch thử không được đậm hơn màu trong dung dịch đối chiếu.

Clorid

Không được quá 0,05 % (Phụ lục 9.4.5).

Thêm hỗn hợp gồm 1,2 ml acid acetic (TT) và 40 ml nước

vào 2,0 g chế phẩm, đun sôi trong 2 min, làm lạnh và lọc. Pha loãng 2 ml dịch lọc thành 15 ml bằng nước để thử.

Mất khối lượng do làm khô

Từ 4,5 % đến 6,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 100 °C đến 105 °C; 4 h).

Tro sulfat

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

Định lượng

Cân chính xác khoảng 0,300 g chế phẩm hòa tan trong 80 ml hỗn hợp dung môi đồng thể tích *aceton* (TT) và *methanol* (TT). Định lượng bằng *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M* (CĐ). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 0,1 M* (CĐ) tương đương với 32,71 mg $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Trị giun sán.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN NICLOSAMID

Tabellae Niclosamidi

Là viên nén chứa niclosamid khan hoặc niclosamid monohydrat. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng niclosamid, $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Đun nóng một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,5 g niclosamid khan với 25 ml *ethanol 96 %* (TT) nóng, lọc nóng và bay hơi dịch lọc cho tới khô trên cách thủy. Cân thu được để làm các phản ứng sau:

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cân phải phù hợp với phổ hồng ngoại của niclosamid chuẩn. Nếu phổ thu được không phù hợp với phổ chuẩn thì sấy cân ở 120 °C trong 1 h và ghi phổ mới.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch cân 0,001 % trong *ethanol 96 %* (TT) ở bước sóng từ 230 nm đến 360 nm có cực đại hấp thụ ở khoảng 335 nm.

C. Đun nóng 50 mg cân với 5 ml *dung dịch acid hydrochloric 1 M* (TT) và 0,1 g *kẽm bột* (TT) trong cách thủy 10 min, làm nguội và lọc. Thêm vào dịch lọc 0,5 ml *dung dịch natri nitrit 1 %* (TT) và để yên 10 min. Thêm tiếp vào đó 2 ml *dung dịch amoni sulphamat 2 %*, lắc, để yên 10 min và

thêm vào 2 ml *dung dịch N-(1-naphthyl) ethylendiamin dihydroclorid 0,5 %* (TT), dung dịch chuyển thành màu tím.

2-Cloro-4-nitroanilin

Đun sôi một lượng bột viên tương ứng 0,10 g niclosamid khan với 20 ml *methanol* (TT) trong 2 min, làm nguội, thêm *dung dịch acid hydrochloric 1 M* (TT) vừa đủ 50 ml và lọc. Lây 10 ml dịch lọc, thêm 0,5 ml *dung dịch natri nitrit 0,5 %* (TT) và để yên 10 min. Thêm 1 ml *dung dịch amoni sulphamat 2 %*, lắc, để yên 10 min và thêm tiếp 1 ml *dung dịch N-(1-naphthyl) ethylendiamin dihydroclorid 0,5 %* (TT). Màu tạo thành không được đậm hơn màu của dung dịch gồm 20 ml *methanol* (TT) chứa 10 µg 2-cloro-4-nitroanilin (TT) được tiến hành đồng thời trong cùng điều kiện, bắt đầu từ "thêm *dung dịch acid hydrochloric 1 M* (TT)..."

5- Acid clorosaliciclic

Đun sôi một lượng bột viên tương ứng 0,50 g niclosamid khan với 10 ml *nước* trong 2 min, làm nguội, lọc và thêm vào dịch lọc 0,2 ml *dung dịch sắt (III) clorid 10,5 %* (TT), không có màu đỏ hoặc màu tím tạo thành.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hỗn hợp gồm 50 thể tích *acetonitril* (TT) và 50 thể tích của dung dịch chứa 0,2 % *kali dihydrophosphat*, 0,2 % *tetrabutylamoni hydrosulfat* và 0,1 % *dinatri hydrophosphat*.

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng 0,1 g niclosamid khan với 80 ml *methanol* (TT) trong 15 min, thêm *methanol* (TT) vừa đủ 100,0 ml và lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 100 thể tích bằng *acetonitril* (TT) và pha loãng 1 thể tích dung dịch này thành 20 thể tích bằng *acetonitril* (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu, điều chỉnh độ nhạy của detector sao cho chiều cao của pic tương ứng với niclosamid không được thấp hơn 20 % chiều cao của thang đo.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử trong khoảng thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của pic niclosamid.

Trên sắc ký đồ thu được dung dịch thử: Tổng diện tích của các pic phụ không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu. Bỏ qua bất cứ pic nào do dung môi và các pic phụ có diện tích nhỏ hơn 10 % so với diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,3 g niclosamid khan, hòa tan trong 60 ml

dimethylformamid (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch *tetrabutyl amoni hydroxyd 0,1 M (CE)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2). 1 ml dung dịch *tetrabutyl amoni hydroxyd 0,1 M (CE)* tương ứng với 32,71 mg $C_{13}H_{21}ClN_2O_4$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

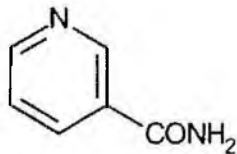
Thuốc chống giun sán.

Hàm lượng thường dùng

500 mg (tính theo niclosamid khan).

Nhân

Nhân phải được ghi rõ thuốc nên nhai trước khi nuốt.

NICOTINAMID*Nicotinamidum*

$C_6H_6N_2O$

P.t.l: 122,1

Nicotinamid là pyridin-3-carboxamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_6H_6N_2O$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Tinh thể không màu hay bột kết tinh màu trắng, có mùi nhẹ và đặc trưng.

Dễ tan trong nước và ethanol, khó tan trong cloroform và ether.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của nicotinamid chuẩn.

B. Đun sôi 0,1 g chế phẩm với 1 ml dung dịch *natri hydroxyd 2 M (TT)* có mùi amoniac bay ra.

C. Lấy 2 ml dung dịch S, thêm 2 ml dung dịch *cyanogen bromid (TT)* và 3 ml dung dịch *anilin 2,5 %*, lắc đều, màu vàng xuất hiện.

D. Điểm chảy: 128 °C đến 131 °C (Phụ lục 6.7).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) để được 50 ml.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu NV₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Dung dịch S phải có pH từ 6,0 đến 7,5 (Phụ lục 6.2).

Kim loại nặng

Không được quá 30 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Pha loãng 10 ml dung dịch S thành 15 ml bằng nước. Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Tạp chất liên quan

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

Bàn mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Cloroform - ethanol - nước (48 : 45 : 4).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,4 g chế phẩm trong hỗn hợp đồng thể tích ethanol 96 % (TT) và nước để được 5,0 ml.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,5 ml dung dịch thử thành 200 ml bằng hỗn hợp đồng thể tích ethanol 96 % (TT) và nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bàn mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 10 cm, lấy bàn mỏng ra để khô, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết chính của dung dịch đối chiếu (0,25 %).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; phosphor pentoxyd; áp suất 1,5 đến 2,7 kPa; 18 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 0,250 g chế phẩm trong 20 ml acid acetic khan (TT), đun nóng nhẹ nếu cần thiết, thêm 5 ml anhydrid acetic (TT), sử dụng dung dịch tím tinh thể (TT) làm chỉ thị và chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CE) cho đến khi dung dịch chuyển sang màu xanh lam lục.

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CE) tương đương với 12,21 mg $C_6H_6N_2O$.

Bảo quản

Trong đồ bao gói kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Vitamin nhóm B.

Bào chế

Viên nén, bột pha tiêm.

VIÊN NÉN NICOTINAMID*Tabellae Nicotinamidi*

Là viên nén chứa nicotinamid.

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 nicotinamid, $C_6H_6N_2O$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Chiết một lượng bột viên tương ứng với 0,1 g nicotinamid bằng cách lắc với 25 ml *ethanol* (TT) trong 15 min, lọc và bốc hơi dịch lọc đến khô trên cách thủy. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản phẩm phải phù hợp với phổ hồng ngoại của nicotinamid chuẩn.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch ở phần Định lượng trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm phải có một cực đại hấp thụ ở 262 nm và hai vai ở 258 nm và 269 nm.

C. Chiết một lượng bột viên tương ứng với 50 mg nicotinamid bằng 50 ml *nước* và lọc. Thêm vào 2 ml dịch lọc 2 ml *dung dịch cyanogen bromid* (TT) và 3 ml *dung dịch anilin 2,5 %* (TT), lắc đều, xuất hiện màu vàng.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄

Dung môi khai triển: Cloroform - ethanol 96 % - nước (48 : 45 : 10).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên có chứa 0,1 g nicotinamid với 15 ml ethanol (TT) trong 15 min, lọc, làm bốc hơi trên cách thủy tới khô và hòa tan sản phẩm trong 1 ml ethanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 400 lần một thể tích dung dịch (1) với ethanol (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai bản mỏng đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết phụ nào trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử cũng không được đậm hơn vết trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (0,25 %).

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng với 50 mg nicotinamid, chuyển vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml *ethanol 96 %* (TT), lắc trong 15 min và thêm *ethanol 96 %* (TT) tới định mức, trộn đều, lọc, bỏ 15 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với *ethanol 96 %* (TT) và đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 262 nm. Dùng *ethanol 96 %* (TT) làm mẫu trắng. Tính hàm lượng nicotinamid, $C_6H_6N_2O$, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 241 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng cực đại 262 nm.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

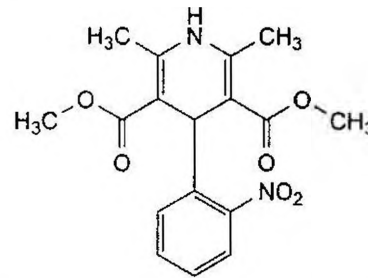
Vitamin.

Hàm lượng thường dùng

25 mg, 50 mg.

NIFEDIPIN

Nifedipinum



$C_{17}H_{18}N_2O_6$

P.t.l: 346,3

Nifedipin là dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{17}H_{18}N_2O_6$ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng.

Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong acetone, hơi tan trong ethanol. Dưới ánh sáng ban ngày hoặc ánh sáng nhân tạo ở bước sóng nhất định, chế phẩm dễ dàng chuyển thành dẫn chất nitrosophenylpyridin. Dưới ánh sáng tử ngoại chế phẩm chuyển thành dẫn chất nitrophenylpyridin.

Tiến hành các phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng hay dưới ánh sáng có bước sóng dài (trên 420 nm). Pha các dung dịch ngay trước khi sử dụng và để tránh ánh sáng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

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 nifedipin chuẩn.

B. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 171 °C đến 175 °C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - cyclohexan (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg nifedipin chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng. Để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

D. Lấy 25 mg chế phẩm vào ống nghiệm, thêm 10 ml dung dịch hỗn hợp gồm *acid hydrochloric - nước - ethanol 96 %* (1,5 : 3,5 : 5). Đun nóng nhẹ để hòa tan. Thêm 0,5 g *kẽm hạt* (TT), để 5 min, thỉnh thoảng khuấy nhẹ. Lọc sang ống nghiệm thứ hai rồi thêm 5 ml *dung dịch natri nitrit 1 %* (TT) vào dịch lọc, để yên trong 2 min. Thêm 2 ml *dung*

dịch amoni sulfamat 5 %. Lắc mạnh rồi thêm 2 ml dung dịch naphthylethyldiamin dihydroclorid 0,5 % (TT). Màu đỏ đậm xuất hiện và bền trong ít nhất 5 min.

Tạp chất D và các tạp base khác

Không được quá 0,14 %.

Hòa tan 4 g chế phẩm trong 160 ml acid acetic băng (TT) vào bình nón 250 ml, dùng bể siêu âm.

Chuẩn độ bằng dung dịch acid percloric 0,1 N (CD), dùng 0,25 ml dung dịch naphtholbenzein (TT) làm chỉ thị, đến khi màu chuyển từ vàng nâu sang màu xanh lá.

Thể tích dung dịch acid percloric 0,1 N (CD) đã dùng không được quá 0,48 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - methanol - nước (9 : 36 : 55).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm trong 20 ml methanol (TT) và pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg tạp chất A chuẩn của nifedipin trong methanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg tạp chất B chuẩn của nifedipin trong methanol (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Trộn 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1), 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và 0,1 ml dung dịch thử rồi pha loãng thành 20,0 ml bằng pha động. 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 C (5 µm). Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 235 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (3). Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của nifedipin.

Thứ tự rửa giải: Tạp chất A, tạp chất B và nifedipin.

Thời gian lưu của nifedipin khoảng 15,5 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của tạp chất B ít nhất là 1,5; độ phân giải giữa pic của tạp chất B và pic nifedipin ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Tạp chất A: Diện tích pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích pic tương ứng thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic nifedipin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,1 %).

Tổng các tạp chất không được quá 0,3 %.

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic nifedipin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,01 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarboxylat (nitrophenylpyridin analog).

Tạp chất B: Dimethyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrosophenyl)-pyridin-3,5-dicarboxylat (nitrosophenylpyridin analog).

Tạp chất C: Methyl 2-(2-nitrobenzyliden)-3-oxobutanoat.

Tạp chất D: Methyl 3-aminobut-2-enonot.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6). (1,000 g; 105 °C; 2 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 0,1300 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 25 ml 2-methyl-2-propanol (TT) và 25 ml dung dịch acid percloric 1 M (TT). Thêm 0,1 ml dung dịch feroin (TT) làm chỉ thị và chuẩn độ từ từ bằng dung dịch ceri sulfat 0,1 M (CD) cho đến khi mất màu hồng. Song song tiến hành với mẫu trắng. 1 ml dung dịch ceri sulfat 0,1 M (CD) tương đương với 17,32 mg C₁₇H₁₈N₂O₆.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Chẹn kênh calci, điều trị tăng huyết áp.

Chế phẩm

Nang, viên nén.

VIÊN NÉN NIFEDIPIN

Tabellae Nifedipini

Là viên nén bao phim chứa nifedipin.

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 nifedipin, C₁₇H₁₈N₂O₆, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tiến hành các phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng hay dưới ánh sáng có bước sóng dài (lớn hơn 420 nm). Pha các dung dịch ngay trước khi sử dụng và để tránh ánh sáng. Dùng dụng cụ thủy tinh màu nâu.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄ (Bản mỏng Merck silica gel 60 F₂₅₄ là phù hợp).

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - cyclohexan (40 : 60).
Dung môi pha mẫu: Dicloromethan - methanol (50 : 50).
Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên đã nghiền mịn (bỏ lớp vỏ bao nếu cần) tương ứng với khoảng 20 mg nifedipin trong 100 ml dung môi pha mẫu, lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch nifedipin 0,02 % trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Trộn đều 1 thể tích dung dịch thử và 1 thể tích dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 20 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký trong bình không bão hòa dung môi đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Dung dịch thử phải cho vết chính có cùng vị trí và kích thước so với vết chính thu được từ dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho một vết chính duy nhất.

B. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic nifedipin trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Acetonitril - methanol - nước (9 : 36 : 55).

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 50 mg nifedipin vào bình định mức dung tích 25 ml, thêm 15 ml methanol (TT), lắc kỹ, thêm methanol (TT) vừa đủ đến vạch, lọc. Trộn đều 1 thể tích dịch lọc với 1 thể tích pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Tiếp tục pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch tạp chất A chuẩn của nifedipin trong pha động có nồng độ 0,0005 %.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch tạp chất B chuẩn của nifedipin trong pha động có nồng độ 0,0005 %.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Trộn đều 1 thể tích dung dịch thu được với 1 thể tích dung dịch đối chiếu (2) và 1 thể tích dung dịch đối chiếu (3).

Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột thép không gỉ (25 cm \times 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 235 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Tiêm lần lượt các dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (4), hệ số phân giải giữa pic tạp chất A và tạp chất B không nhỏ hơn 1,5; hệ số phân giải giữa pic tạp chất B và pic nifedipin không nhỏ hơn 1,5.

Yêu cầu: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của pic tạp chất A không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Diện tích của pic tạp chất B không được lớn hơn diện tích của pic tương ứng thu được từ dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Diện tích của bất cứ pic tạp nào khác không lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tổng diện tích các pic tạp khác không lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Dimethyl-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat.

Tạp chất B: Dimethyl-2,6-dimethyl-4-(2-nitrosophenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan qui định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, loại bỏ dịch lọc đầu.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch nifedipin chuẩn 0,025 % trong methanol (TT) với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tương tự như dung dịch thử.

Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng với pha động và điều kiện sắc ký như mô tả trong mục Tạp chất liên quan.

Tính lượng nifedipin, $C_{17}H_{18}N_2O_6$, hòa tan trong mỗi viên.

Yêu cầu: Không được ít hơn 70 % (Q) lượng nifedipin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động và điều kiện sắc ký như ở mục Tạp chất liên quan.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 20 mg nifedipin chuẩn, hòa tan trong một lượng tối thiểu methanol (TT) và thêm pha động vừa đủ 100,0 ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, loại bỏ lớp bao phim (nếu cần) tính khối lượng trung bình của viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg nifedipin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml methanol (TT) và lắc siêu âm để hòa tan, thêm methanol (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 10,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa 0,0003 % nifedipin, 0,0002 % tạp chất A và 0,0002 % tạp chất B trong pha động.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký đối với dung dịch thử độ phân giải. Trên sắc ký đồ thu được, độ phân giải giữa pic tạp chất A và tạp

chất B không nhỏ hơn 1,5, độ phân giải giữa pic tạp chất B và nifedipin không nhỏ hơn 1,5.

Tiêm dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic nifedipin trong 6 lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng $C_{17}H_{18}N_2O_6$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{17}H_{18}N_2O_6$ của nifedipin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

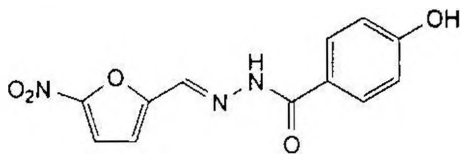
Điều trị đau thắt ngực và tăng huyết áp.

Hàm lượng thường dùng

10 mg.

NIFUROXAZID

Nifuroxazidum



$C_{12}H_9N_3O_5$

P.t.1: 275,2

Nifuroxazid là (E)-4-Hydroxy-N'-[(5-nitrofuran-2-yl)methylidene]benzohydrazid, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_{12}H_9N_3O_5$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng sáng. Thực tế không tan trong nước và methylen clorid, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

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

Độ hấp thụ riêng

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 10,0 ml ethylen glycol monomethyl ether (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng methanol (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng methanol (TT).

Độ hấp thụ riêng của dung dịch thu được ở bước sóng cực đại 367 nm (Phụ lục 4.1) phải từ 940 đến 1000.

Tạp chất A

Không được quá 0,05 %.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong dimethyl sulfoxid (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Lấy 5,5 ml dung dịch thử (1), thêm

50,0 ml nước trong khi khuấy. Để yên trong 15 min và lọc. Dung dịch đối chiếu: Lấy 0,5 ml dung dịch thử (1), thêm 5,0 ml dung dịch 4-hydroxybenzohydrazid (tạp chất A) trong dimethyl sulfoxid (TT) nồng độ 50 mg/L. Thêm 50,0 ml nước, vừa thêm vừa khuấy. Để yên trong 15 min và lọc.

Lần lượt thêm 0,5 ml thuốc thử phosphomolybdotungstic (TT) và 10,0 ml dung dịch natri carbonat (TT) 10,6 % vào 10,0 ml dung dịch thử (2) và 10,0 ml dung dịch đối chiếu. Để yên 1 h. Đo độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của hai dung dịch trên ở bước sóng 750 nm. Độ hấp thụ của dung dịch thử (2) không được lớn hơn độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Sử dụng bình định mức màu nâu nếu không có chỉ dẫn khác.

Pha động A: Tetrahydrofuran - nước (5 : 95).

Pha động B: Acetonitril.

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - nước (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu, siêu âm không quá 5 min, pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Để chuẩn bị tạp chất E, hòa tan 5 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu trong bình định mức không màu, siêu âm 5 min, pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi. Để yên 1 h.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5,0 mg methyl parahydroxybenzoat chuẩn (tạp chất B) trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm x 4,6 mm) được nhồi pha tinh C (5 µm, hình cầu).

Nhiệt độ cột: 10 °C.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	67	33
10 - 30	67 → 43	33 → 57

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3).

Thời gian lưu tương đối của các tạp chất so với nifuroxazid (thời gian lưu khoảng 8 min): Tạp chất A (đồng phân hồ biến keto-enol) khoảng 0,36 và 0,39; tạp chất E khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,2; tạp chất C khoảng 2,6; tạp chất

D khoảng 3,4.

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 E và pic của nifuroxazid ít nhất là 2,0.

Giới hạn:

Tạp chất E: Diện tích pic tạp chất E không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tạp chất B, C, D: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,3 %). Không quá 1 pic trong số 3 pic trên có diện tích lớn hơn 0,2 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (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) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất trừ tạp chất E không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 0,1 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %), bỏ qua các pic của tạp chất A.

Ghi chú:

Tạp chất A: 4-hydroxybenzohydrazid (*p*-hydroxybenzohydrazid).

Tạp chất B: methyl 4-hydroxybenzoat (methylparahydroxybenzoat).

Tạp chất C: (5-nitrofurán-2-yl)methylidendiacetat.

Tạp chất D: (*E,E*)-*N,N'*-bis[(5-nitrofurán-2-yl)methylidene]hydrazin (5-nitrofurural azin).

Tạp chất E: (*Z*)-4-hydroxy-*N'*-[(5-nitrofurán-2-yl)methylidene]benzohydrazid.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g tiến hành theo phương pháp 4. Dùng 2 ml dung dịch chỉ 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; 3 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 0,200 g chế phẩm, đun nóng nếu cần, trong 30 ml dimethyl formamid (TT), thêm 20 ml nước. Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 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 natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương 27,52 mg C₁₂H₉N₃O₅

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

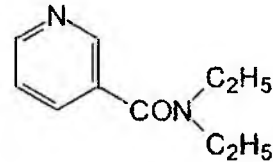
Kháng khuẩn.

Chế phẩm

Nang.

NIKETHAMID

Nikethamidum



C₁₀H₁₄N₂O

Pt.l: 178,2

Nikethamid là *N,N*-diethylpyridin-3-carboxamid, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₁₀H₁₄N₂O, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Chất lỏng sánh như dầu hoặc khối kết tinh không màu hoặc màu hơi ánh vàng. Có thể trộn lẫn với nước, cloroform, ethanol 96 % và ether ở bất kỳ tỷ lệ nào.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B.

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 nikethamid chuẩn.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm trong cốc đo dày 2 cm của dung dịch 0,0015 % trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) chỉ có một cực đại hấp thụ ở 263 nm và A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 263 nm khoảng 285.

C. Đun nóng 0,1 g chế phẩm với 1 ml dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Diethylamin được tạo ra có thể nhận biết bằng mùi đặc trưng và bằng sự chuyển màu giấy quỳ đỏ thành xanh.

D. Thêm 2 ml dung dịch cyanogen bromid (TT) và 3 ml dung dịch anilin 2,5 % (TT) vào 2 ml dung dịch chế phẩm 0,1 % và lắc, màu vàng xuất hiện.

pH

pH của dung dịch 25 % từ 6,0 đến 7,8 (Phụ lục 6.2).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Chế phẩm ở dạng lỏng hoặc được làm lỏng bằng cách đun nóng nhẹ phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn màu của mẫu V₅ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Chỉ số khúc xạ

Từ 1,524 đến 1,526 (Phụ lục 6.1).

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Propanol - cloroform (25 : 75).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,4 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 40 mg ethylnicotinamid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 10,0 ml bằng methanol (TT).

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 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ngoài không khí. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Bất kỳ vết nào tương ứng với ethylnicotinamid trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) và bất kỳ vết phụ nào khác ngoài vết chính và vết tương ứng với ethylnicotinamid không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 12 ml dung dịch chế phẩm 10 % trong nước tiến hành thử theo phương pháp 1. Dùng dung dịch chỉ mẫu 1 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Không được quá 0,3 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 2,000 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 trong hỗn hợp gồm 20 ml acid acetic khan (TT) và 5 ml anhydrid acetic (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD). 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 (CD) tương đương với 17,82 mg C₁₀H₁₄N₂O.

Bảo quản

Trong lọ kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kích thích hệ thần kinh trung ương.

THUỐC GIỌT NIKETHAMID

Solutio Nikethamidi

Là dung dịch thuốc chứa nikethamid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Dung dịch thuốc" (Phụ lục 1.3) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng nikethamid, C₁₀H₁₄N₂O, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu hoặc hơi vàng.

Định tính

A. Lấy 1 ml chế phẩm, kiểm hóa bằng dung dịch natri hydroxyd 5 M (TT), chiết với 5 ml dicloromethan (TT). Dịch chiết được bốc hơi dung môi đến gần khô trên cách thủy dưới luồng khí nitơ. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của sản phẩm thu được phải phù hợp với phổ hồng ngoại của nikethamid chuẩn.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm, trong cốc đo dày 1 cm của dung dịch thu được ở phần định lượng, chỉ có một cực đại hấp thụ ở 263 nm.

Định lượng

Pha loãng 5,0 ml chế phẩm thành 500,0 ml với nước. Lấy chính xác 5,0 ml dung dịch này, thêm 5 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT) và pha loãng với nước cất thành 500,0 ml, lắc đều. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 263 nm, dùng cốc dày 1 cm. Mẫu trắng là dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).

Tính hàm lượng nikethamid, C₁₀H₁₄N₂O, theo A (1 %, 1 cm). Lấy 282 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 263 nm.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Kích thích hệ thần kinh trung ương.

Hàm lượng thường dùng

Dung dịch 25 %.

NITRAZEPAM

Nitrazepamum



C₁₅H₁₁N₃O₃

P.t.l: 281,3

Nitrazepam là 7-nitro-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₁₅H₁₁N₃O₃, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc vàng. Thực tế không tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

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

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). *Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.*

Pha động A: Dung dịch natri dihydrophosphat (TT) 7,8 g/l, chỉnh đến pH 3,0 với acid phosphoric (TT).

Pha động B: Acetonitril.

Dung dịch thử: Hoà tan 50 mg chế phẩm trong acetonitril (TT) 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 acetonitril (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hoà tan 2 mg clonazepam chuẩn trong acetonitril (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch thử.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tinh B (5 µm).

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 3	65	35
3 - 10	65 → 50	35 → 50
10 - 20	50	50

Thời gian lưu tương đối so với nitrazepam (thời gian lưu khoảng 9 min): Clonazepam khoảng 1,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh-hỗm (Hp/Hv) ít nhất là 4,0; trong đó Hp là chiều cao đỉnh pic clonazepam so với đường nền và Hv là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm phân tách giữa pic clonazepam và pic nitrazepam.

Giới hạn:

Với mỗi tạp chất bất kỳ, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn 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: 3-amino-6-nitro-4-phenylquinolin-2(1H)-on.

Tạp chất B: (2-amino-5-nitrophenyl)phenylmethanon.

Tạp chất C: 2-bromo-N-[4-nitro-2-(phenylcarbonyl)phenyl]acetamid.
Tạp chất D: 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-N-[4-nitro-2-(phenylcarbonyl)phenyl]acetamid.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C; 4 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 0,250 g chế phẩm trong 25 ml anhydrid acetic (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).

1ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 28,13 mg C₁₅H₁₁N₃O₃.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

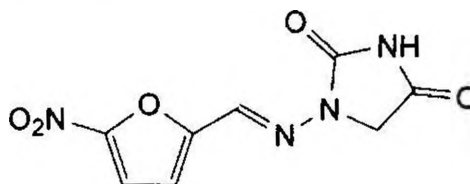
An thần, gây ngủ.

Chế phẩm

Viên nén.

NITROFURANTOIN

Nitrofurantoinum



C₈H₆N₄O₅

P.t.l: 238,2

Nitrofurantoin là 1-[[[(5-nitrofur-2-yl)methylen]-amino]imidazolidin-2,4-dion, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % C₈H₆N₄O₅, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng hoặc tinh thể màu vàng. Không mùi hoặc gần như không mùi. Rất khó tan trong nước và ethanol 96 %, tan trong dimethylformamid.

Định tính

A. Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch trong phần Định lượng từ bước sóng 220 nm đến 400 nm. Dung dịch phải có hai cực đại hấp thụ ở 266 nm và 367 nm. Tỷ lệ giữa độ hấp thụ ở bước sóng 367 nm và độ hấp thụ ở bước sóng 266 nm phải từ 1,36 đến 1,42. Tiến hành phép thử trong điều kiện tránh ánh sáng.

B. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 10 ml *dimethylformamid* (TT). Thêm 0,1 ml dung dịch kali hydroxyd 0,5 M trong ethanol (TT) vào 1 ml dung dịch trên. Màu nâu xuất hiện.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel HF*₂₅₄.

Dung môi khai triển: *Methanol - nitromethan* (10 : 90).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,25 g chế phẩm trong một lượng tối thiểu *dimethylformamid* (TT) rồi pha loãng thành 10 ml bằng *aceton* (TT).

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml bằng *aceton* (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Sấy khô bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 5 min. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Phun dung dịch *phenylhydrazin hydroclorid* (TT). Sấy bản mỏng ở 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Trong cả hai trường hợp khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm và quan sát trực tiếp sau khi hiện màu, bất cứ vết phụ nào trên sắc đồ của dung dịch thử đều không được đậm màu hơn vết trên sắc đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 1 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Tiến hành tránh ánh sáng.

Hòa tan 0,120 g chế phẩm trong 50 ml *dimethylformamid* (TT) và pha loãng thành 1000,0 ml bằng nước. Lấy 5,0 ml dung dịch trên pha loãng thành 100,0 ml bằng dung dịch chứa 1,8 % *natri acetat* (TT) và 0,14 % (t/t) *acid acetic băng* (TT). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở cực đại hấp thụ 367 nm. Dùng dung dịch chứa *natri acetat* và *acid acetic băng* (TT) ở trên làm mẫu trắng. Tính hàm lượng $C_8H_6N_4O_5$ theo A (1 %, 1 cm), lấy 765 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở bước sóng 367 nm.

Bảo quản

Tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 25 °C.

Loại thuốc

Kháng sinh.

VIÊN NÉN NITROFURANTOIN

Tabellae Nitrofurantoini

Là viên nén chứa nitrofurantoin.

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 nitrofurantoin, $C_8H_6N_4O_5$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 400 nm của dung dịch chế phẩm ở mức định lượng cho hai cực đại hấp thụ ở bước sóng 266 nm và 367 nm.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel HF*₂₅₄.

Dung môi khai triển: *Methanol - nitromethan* (10 : 90)

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên có chứa 0,1 g nitrofurantoin với 10 ml hỗn hợp *dimethylformamid - aceton* (1 : 9), lọc.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 1 ml dung dịch thử thành 100 ml với *aceton* (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 5 min và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại 254 nm. Phun dung dịch *phenylhydrazin hydroclorid* (TT) rồi sấy ở 100 °C đến 105 °C trong 10 min. Khi quan sát dưới ánh sáng tử ngoại và quan sát trực tiếp sau khi phun thuốc thử, bất cứ vết nào ngoài vết chính có trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải không được đậm màu hơn vết thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1,0 %).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml đệm phosphat chuẩn pH 7,2 (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 60 min, 120 min.

Cách tiến hành:

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc bằng môi trường hòa tan đến nồng độ tương ứng với dung dịch chuẩn.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg nitrofurantoin chuẩn, thêm 25 ml *dimethylformamid* (TT), lắc kỹ để hòa tan, pha loãng với môi trường hòa tan thành 500 ml, trộn đều rồi tiếp tục pha loãng một thể tích thích hợp của dung dịch này bằng môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 10 µg/ml.

Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử và dung dịch chuẩn ở bước sóng 375 nm (Phụ lục 4.1), dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính lượng nitrofurantoin, $C_8H_6N_4O_5$, đã hòa tan trong mỗi viên ở các thời điểm 60 min và 120 min từ độ hấp thụ đo được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_8H_6N_4O_5$ của nitrofurantoin chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 25 % (Q) lượng nitrofurantoin, $C_8H_6N_4O_5$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong

60 min và không ít hơn 85 % (Q) lượng nitrofurantoin, C₈H₆N₄O₅, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 120 min.

Định lượng

Thực hiện trong điều kiện tránh ánh sáng.

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên, nghiền mịn. Cân một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,12 g nitrofurantoin, thêm 50 ml dimethylformamid (TT), lắc 5 min, pha loãng với nước thành 1000 ml, lắc đều. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này với dung dịch có chứa 1,8 % natri acetat (TT) và 0,14 % (theo thể tích) acid acetic băng (TT) thành 100,0 ml, lọc. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dịch lọc thu được ở bước sóng 367 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc dày 1 cm, mẫu trắng là dung dịch natri acetat - acid acetic. Tính hàm lượng nitrofurantoin theo A (1 %, 1 cm), lấy 765 là giá trị A (1 %, 1 cm) của nitrofurantoin ở bước sóng cực đại 367 nm.

Bảo quản

Đựng trong lọ nút kín, tránh ánh sáng, để nơi khô mát.

Loại thuốc

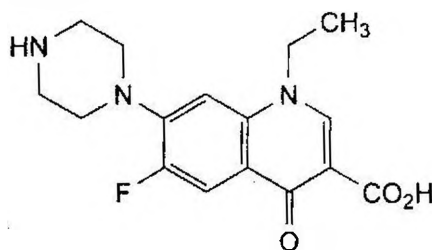
Thuốc kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

50 mg, 100 mg.

NORFLOXACIN

Norfloxacinum



C₁₆H₁₈FN₃O₃

P.t.l: 319,3

Norfloxacin là acid 1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₁₆H₁₈FN₃O₃, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc vàng nhạt, hút ẩm, nhạy cảm với ánh sáng.

Rất khó tan trong nước, khó tan trong aceton và ethanol 96 %.

Định tính

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

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong dung dịch natri hydroxyd 0,1 M trong methanol (TT) đã được lọc trước và pha loãng

thành 50 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được không được đục hơn hỗn dịch chuẩn đối chiếu số II (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch màu mẫu N₇ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Nước được điều chỉnh đến pH 2,0 bằng acid phosphoric (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch A: Pha động A - pha động B (95 : 5).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 25 ml dung dịch A, siêu âm 5 min và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung dịch A. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 4 mg norfloxacin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, E và H) trong 5 ml dung dịch A, siêu âm 5 min và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 4 mg norfloxacin chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất K) trong 5 ml dung dịch A, siêu âm 5 min và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh end-capped hexadecylamichysilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm). Nhiệt độ cột: 60 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 265 nm.

Tốc độ dòng: 1,4 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 5	95	5
5 - 7	95 → 93	5 → 7
7 - 10	93 → 87	7 → 13
10 - 15	87 → 47	13 → 53
15 - 20	47 → 10	53 → 90

Định tính các tạp chất: Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo norfloxacin 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 tạp chất A, E và H. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo norfloxacin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất K.

Thời gian lưu tương đối so với norfloxacin (thời gian lưu khoảng 11 min): Tạp chất K khoảng 0,6; tạp chất E khoảng 0,97; tạp chất A khoảng 1,5; tạp chất H khoảng 1,6.

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 A và pic của tạp chất H ít nhất là 3,0. Tỷ số đỉnh - hõm

(H_p/H_s) ít nhất là 5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất E so với đường nền và H_s là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất E và pic norfloxacin.

Giới hạn:

Tạp chất E, K: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,15 %).

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) (0,10 %).

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 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: Acid 7-cloro-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất B: Acid 7-[(2-aminoethyl)amino]-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất C: Acid 1-ethyl-4-oxo-6,7-bis(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất D: 1-ethyl-6-fluoro-7-(piperazin-1-yl)quinolin-4(1*H*)-on.

Tạp chất E: Acid 7-cloro-1-ethyl-4-oxo-6-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất F: Acid 6-cloro-1-ethyl-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất G: Acid 1-ethyl-6-fluoro-7-(4-formylpiperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất H: Acid 7-[4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất I: Acid 7-cloro-6-[4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất J: Acid 6,7-bis[4-(ethoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Tạp chất K: Acid 6-fluoro-1-methyl-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylic.

Kim loại nặng

Không được quá 15 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 2,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 4. Dùng 3 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 1,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C; trong chân không; 2 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm, chén platin.

Định lượng

Cân chính xác khoảng 0,240 g chế phẩm, hòa tan trong 80 ml acid acetic khan (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch

acid perchloric 0,1 N (CD), xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 31,93 mg $C_{16}H_{18}FN_3O_3$.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc nhỏ mắt.

VIÊN NÉN NORFLOXACIN

Tabellae Norfloxacin

Là viên nén bao phim chứa norfloxacin.

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 norfloxacin, $C_{16}H_{18}FN_3O_3$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4). Tránh ánh sáng trong quá trình thử.

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄ đã được triển khai trước với methanol (TT) và để khô ngoài không khí.

Dung môi khai triển: Nước - diethylamin - toluen - cloroform - methanol (8 : 14 : 20 : 40 : 40).

Dung môi hòa tan: Hỗn hợp có chứa 50 thể tích dicloromethan (TT) và 50 thể tích một dung dịch được pha bằng cách thêm 9 ml acid hydrochloric (TT) vào 1000 ml methanol (TT).

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 0,4 g norfloxacin, thêm 2 ml nước và phân tán bằng lắc siêu âm. Thêm 100 ml dung môi hòa tan, trộn đều. Lắc siêu âm đến khi hình thành hỗn dịch đồng nhất, pha loãng thành 200 ml bằng cùng dung môi. Ly tâm 25 ml dung dịch thu được để có dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan bằng cách lắc siêu âm 50 mg norfloxacin chuẩn trong 15 ml dung môi hòa tan và pha loãng thành 25 ml bằng cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 50 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm và 365 nm. Ở cả hai cách phát hiện vết, vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic norfloxacin trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 750 ml dung dịch đệm acetat.

Dung dịch đệm acetat: Thêm 14,3 ml *acid acetic băng (TT)* vào 4 500 ml *nước*, trộn đều, khuấy và thêm từ từ 2,5 ml *dung dịch natri hydroxyd 50 %*, sau đó thêm *nước* vừa đủ 5 000 ml. Nếu cần, điều chỉnh tới pH 4 bằng *acid acetic băng (TT)* hoặc bằng *dung dịch natri hydroxyd 50 %*.
Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 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 bằng môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ norfloxacin khoảng 0,0016 %. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 313 nm, cốc đo dày 1 cm. Dùng môi trường hòa tan làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch norfloxacin chuẩn có nồng độ tương đương pha trong môi trường hòa tan.

Tính lượng norfloxacin, $C_{16}H_{18}FN_3O_3$, được hòa tan dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{16}H_{18}FN_3O_3$ trong norfloxacin chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) norfloxacin so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tránh ánh sáng trong quá trình thử.

Pha động: Acetonitril - dung dịch acid phosphoric 0,1 % (tt/tt) (150 : 850)

Dung dịch thử: Cân 20 viên đã loại bỏ lớp bao, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 0,1 g norfloxacin vào bình định mức 200 ml, thêm 80 ml pha động, trộn đều và siêu âm ít nhất 5 min, thêm pha động đến định mức, lắc đều, lọc. Hút chính xác 10 ml dịch lọc thu được vào bình định mức 25 ml, pha loãng bằng pha động đến định mức.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng norfloxacin chuẩn với pha động để thu được dung dịch có nồng độ 0,02 %.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 3,9 mm) chứa pha tĩnh C (10 μm). Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Cách tiến hành:

Cân bằng cột với *dung dịch natri dihydrophosphat 0,01 M (TT)* đã chỉnh đến pH 4,0 bằng *acid phosphoric (TT)* với tốc độ 0,5 ml/min trong 8 h. Tiếp tục cân bằng cột với pha động khoảng 30 min trước khi tiến hành sắc ký.

Kiểm tra khả năng thích hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, thời gian lưu của pic norfloxacin khoảng 5 min. Phép thử chỉ có giá trị khi hệ số đối xứng của pic norfloxacin trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn nhỏ hơn 2 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic norfloxacin trong 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng norfloxacin, $C_{16}H_{18}FN_3O_3$, có trong viên dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{16}H_{18}FN_3O_3$ trong norfloxacin chuẩn.

Bảo quản

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

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Hàm lượng thường dùng

200 mg, 400 mg.

NƯỚC CÁT

Aqua destillata

Nước cất là nước được điều chế từ nước uống được hoặc nước tinh khiết bằng phương pháp cất.

Nước cất phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Nước tinh khiết".

NƯỚC ĐỀ PHA THUỐC TIÊM

Aqua pro injectione

H₂O

P.t: 18,02

Nước đề pha thuốc tiêm được điều chế từ nước uống được hoặc nước tinh khiết bằng phương pháp cất với thiết bị cất thích hợp và được dùng như là dung môi đề pha chế thuốc tiêm theo lô, mẻ.

Trong suốt quá trình sản xuất và bảo quản phải có những biện pháp thích hợp để kiểm soát lượng vi sinh vật có trong nước, phải đặt ra các giới hạn cảnh báo và giới hạn hành động thích hợp để phát hiện những chiều hướng bất lợi. Trong điều kiện thông thường, giới hạn hành động là 10 CFU/100 ml nước, được xác định bằng phương pháp màng lọc (Phụ lục 13.6), sử dụng tối thiểu 200 ml chế phẩm và được ủ ấm ở 30 °C đến 35 °C trong 5 ngày. Đối với các quy trình vô khuẩn, cần áp dụng giới hạn cảnh báo nghiêm ngặt hơn.

Tính chất

Chất lỏng trong, không màu, không mùi và không vị.

Carbon hữu cơ toàn phần

Lượng carbon hữu cơ toàn phần không quá 0,5 mg/l (Phụ lục 7.11)

Độ dẫn điện

Sử dụng thiết bị đo có độ chính xác bằng hoặc nhỏ hơn 0,1 μS·cm⁻¹ có khoảng đo phù hợp đã được hiệu chuẩn theo quy định.

Đo độ dẫn điện ở chế độ không bù nhiệt. Nếu thực hiện ở chế độ đo bù nhiệt phải có thẩm định thích hợp cho chế độ đo này.

Độ dẫn điện của chế phẩm (Phụ lục 6.10) phải nhỏ hơn hoặc bằng giới hạn trong Bảng 1.

Nếu nhiệt độ đo không được liệt kê trong bảng thì giới hạn độ dẫn điện tối đa cho phép là giá trị độ dẫn điện tương ứng với nhiệt độ gần nhất thấp hơn nhiệt độ đo.

Bảng 1: Bảng quy định về độ dẫn điện theo nhiệt độ

Nhiệt độ (°C)	Độ dẫn điện ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)
0	0,6
5	0,8
10	0,9
15	1,0
20	1,1
25	1,3
30	1,4
35	1,5
40	1,7
45	1,8
50	1,9
55	2,1
60	2,2
65	2,4
70	2,5
75	2,7
80	2,7
85	2,7
90	2,7
95	2,9
100	3,1

Nếu độ dẫn điện của chế phẩm không đáp ứng yêu cầu trong Bảng 1 thì tiến hành như sau: Chuyển một thể tích chế phẩm (100 ml hoặc hơn) vào một dụng cụ thích hợp, khuấy đều và duy trì nhiệt độ ở 25 ± 1 °C, đo độ dẫn điện trong điều kiện khuấy liên tục, khuấy mạnh và quan sát sự thay đổi của độ dẫn điện theo thời gian, ghi lại kết quả khi độ dẫn điện thay đổi (do hấp thụ CO₂ trong không khí) không quá $0,1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ trong 5 min (giá trị D1). Độ dẫn điện không được quá $2,1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$. Nếu độ dẫn lớn hơn $2,1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ lại tiến hành tiếp trong vòng không quá 5 min như sau: Thêm vào 100 ml mẫu thử 0,3 ml dung dịch kali clorid bão hòa (TT) mới pha, vẫn duy trì nhiệt độ ở 25 ± 1 °C và xác định pH (Phụ lục 6.2) của dung dịch mẫu thử với độ chính xác tới 0,1 đơn vị pH, từ giá trị pH đo được quy ra giá trị độ dẫn điện theo Bảng 2 (giá trị D2). Mẫu thử đạt yêu cầu về độ dẫn điện khi D1 nhỏ hơn D2. Nếu D1 lớn hơn D2 hoặc pH nằm ngoài khoảng 5,0 đến 7,0 thì chế phẩm không đạt yêu cầu về độ dẫn điện.

Bảng 2: Bảng quy định về giới hạn độ dẫn điện theo giá trị pH tương ứng

pH	Độ dẫn điện ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)
5,0	4,7
5,1	4,1
5,2	3,6
5,3	3,3
5,4	3,0
5,5	2,8
5,6	2,6
5,7	2,5
5,8	2,4
5,9	2,4
6,0	2,4
6,1	2,4
6,2	2,5
6,3	2,4
6,4	2,3
6,5	2,2
6,6	2,1
6,7	2,6
6,8	3,1
6,9	3,8
7,0	4,6

Nitrat

Không được quá 0,2 phần triệu.

Lấy 5 ml chế phẩm vào một ống nghiệm, ngâm sâu trong nước đá, thêm 0,4 ml dung dịch kali clorid 10 % (TT), 0,1 ml dung dịch diphenylamin (TT) và 5 ml acid sulfuric đậm đặc không có nitrogen (TT) (vừa nhỏ từng giọt vừa lắc), để trong cách thủy ở 50 °C trong 15 min. Dung dịch thu được không được có màu xanh đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được tiến hành trong cùng điều kiện nhưng thay chế phẩm bằng hỗn hợp gồm 4,5 ml nước không có nitrat (TT) và 0,5 ml dung dịch nitrat mẫu 2 phần triệu NO₃ (TT).

Nhôm

Nếu mục đích sử dụng là để sản xuất các dung dịch thẩm tách thì chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử nhôm. Không được quá 10 phần tỷ (Phụ lục 9.4.9).

Lấy 400 ml chế phẩm, thêm 10 ml dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT) và 100 ml nước cất (TT). Dùng dung dịch đối chiếu là một hỗn hợp gồm 2 ml dung dịch nhôm mẫu 2 phần triệu Al (TT), 10 ml dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT) và 98 ml nước cất (TT). Chuẩn bị mẫu trắng gồm hỗn hợp 10 ml dung dịch đệm acetat pH 6,0 và 100 ml nước cất (TT).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,25 EU/ml (Phụ lục 13.2).

Bảo quản

Nước để pha thuốc tiêm được bảo quản vô khuẩn và tránh mọi nguồn gây tạp nhiễm.

NƯỚC TINH KHIẾT*Aqua purificata*H₂O

Pt.l: 18,0

Nếu không có qui định gì khác, nước tinh khiết được dùng để pha chế các chế phẩm không yêu cầu vô khuẩn và không có chất gây sốt.

NƯỚC TINH KHIẾT NGUYÊN LIỆU

Nước tinh khiết nguyên liệu được làm tinh khiết từ nước uống được bằng phương pháp cất, trao đổi ion, thẩm thấu ngược hoặc bằng các phương pháp thích hợp khác.

Nước tinh khiết nguyên liệu được bảo quản và phân phối trong điều kiện thích hợp để ngăn chặn sự phát triển của vi sinh vật và tránh các tạp nhiễm khác.

Trong suốt quá trình sản xuất và bảo quản phải có những biện pháp thích hợp để kiểm soát lượng vi sinh vật có trong nước, phải đặt ra các giới hạn cảnh báo và giới hạn hành động thích hợp để phát hiện những chiều hướng bất lợi. Trong điều kiện thông thường, giới hạn hành động là 100 CFU/1 ml nước, được xác định bằng phương pháp màng lọc (Phụ lục 13.6), sử dụng lượng chế phẩm thích hợp và được ủ ấm ở 30 °C đến 35 °C ít nhất trong 5 ngày.

Tính chất

Chất lỏng trong, không màu, không mùi, không vị.

Carbon hữu cơ toàn phần hoặc giới hạn chất khử

Có thể chọn một trong hai phương pháp sau:

A. Lượng carbon hữu cơ toàn phần không quá 0,5 mg/l (Phụ lục 7.11)

B. Giới hạn chất khử: Lấy 100 ml chế phẩm thêm 10 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT) và 0,1 ml dung dịch kali permanganat 0,02 M, đun sôi trong 5 min, dung dịch vẫn còn màu hồng nhạt.

Độ dẫn điện

Sử dụng thiết bị đo có độ chính xác bằng hoặc nhỏ hơn 0,1 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ có khoảng đo phù hợp đã được hiệu chuẩn theo quy định.

Đo độ dẫn điện ở chế độ không bù nhiệt. Nếu thực hiện ở chế độ đo bù nhiệt phải có thẩm định thích hợp cho chế độ đo này.

Độ dẫn điện của chế phẩm (Phụ lục 6.10) phải nhỏ hơn hoặc bằng giới hạn trong Bảng 1.

Bảng 1: Bảng quy định về độ dẫn điện theo nhiệt độ

Nhiệt độ (°C)	Độ dẫn điện ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)
0	2,4
10	3,6
20	4,3
25	5,1
30	5,4
40	6,5
50	7,1
60	8,1
70	9,1
75	9,7
80	9,7
90	9,7
100	10,2

Trường hợp đo ở nhiệt độ không được liệt kê trong bảng thì tính độ dẫn điện tối đa cho phép bằng cách nội suy giữa hai nhiệt độ thấp hơn và cao hơn gần nhất trong bảng.

Nitrat

Không được quá 0,2 phần triệu.

Lấy 5 ml chế phẩm vào một ống nghiệm, ngâm sâu trong nước đá, thêm 0,4 ml dung dịch kali clorid 10 % (TT), 0,1 ml dung dịch diphenylamin (TT) và 5 ml acid sulfuric đậm đặc không có nitrogen (TT) (vừa nhỏ từng giọt vừa lắc), để trong cách thủy ở 50 °C trong 15 min. Dung dịch thu được không được có màu xanh đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được tiến hành trong cùng điều kiện nhưng thay chế phẩm bằng hỗn hợp gồm 4,5 ml nước không có nitrat (TT) và 0,5 ml dung dịch nitrat mẫu 2 phần triệu NO_3 (TT).

Nhôm

Nếu mục đích sử dụng là để sản xuất các dung dịch thẩm tách thì chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử nhôm. Không được quá 10 phần tỷ (Phụ lục 9.4.9).

Lấy 400 ml chế phẩm, thêm 10 ml dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT) và 100 ml nước cất (TT). Dùng dung dịch đối chiếu là một hỗn hợp gồm 2 ml dung dịch nhôm mẫu 2 phần triệu Al (TT), 10 ml dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT) và 98 ml nước cất (TT). Chuẩn bị mẫu trắng gồm hỗn hợp 10 ml dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT) và 100 ml nước cất (TT).

Kim loại nặng

Không được quá 0,1 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 200 ml chế phẩm cho vào cốc thủy tinh, thêm 0,15 ml dung dịch acid nitric 0,1 M, đem bốc hơi trên cách thủy tới khi còn 20 ml. Lấy 12 ml dung dịch này để tiến hành thử kim loại nặng theo phương pháp 1. Dùng 10 ml dung dịch chì mẫu 1 phần triệu Pb (TT) đã được cho thêm 0,075 ml dung dịch acid nitric 0,1 M để chuẩn bị mẫu so sánh. Thêm vào mẫu trắng 0,075 ml acid nitric 0,1 M.

Nếu nước tinh khiết nguyên liệu đáp ứng yêu cầu về độ dẫn điện trong chuyên luận “Nước đề pha thuốc tiêm” thì không cần thiết phải tiến hành phép thử kim loại nặng.

Nội độ tổ vi khuẩn

Nếu mục đích sử dụng để sản xuất dung dịch thẩm tách mà không có các phương pháp thích hợp loại bỏ nội độ tổ vi khuẩn thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử nội độ tổ vi khuẩn.

Không được quá 0,25 EU/ml (Phụ lục 13.2).

NƯỚC TINH KHIẾT THÀNH PHẨM (ĐÓNG TRONG CHAI, LỌ)

Nước tinh khiết nguyên liệu sau khi sản xuất được đựng trong các đồ đựng thích hợp và bảo quản ở điều kiện nhất định để đảm bảo các yêu cầu về vi sinh vật. Nước tinh khiết thành phẩm phải đáp ứng các yêu cầu của Nước tinh khiết nguyên liệu và các yêu cầu sau đây:

Tính chất

Chất lỏng trong, không màu, không mùi, không vị.

Giới hạn acid kiềm

Thêm 0,05 ml *dung dịch đỏ methyl (TT)* vào 10 ml chế phẩm mới đun sôi để nguội trong cốc thủy tinh có mô. Dung dịch không được có màu đỏ.

Thêm 0,1 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)* vào 10 ml chế phẩm. Dung dịch không được có màu xanh lam.

Chất khử

Lấy 100 ml chế phẩm, thêm 10 ml *dung dịch acid sulfuric 10 % (TT)* và 0,1 ml *dung dịch kali permanganat 0,02 M (CD)*, đun sôi trong 5 min, dung dịch vẫn còn màu hồng nhạt.

Clorid

Lấy 10 ml chế phẩm, thêm 1 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* và 0,2 ml *dung dịch bari nitrat 1,7 % (TT)*. Dung dịch không được thay đổi trong ít nhất 15 min.

Sulfat

Lấy 10 ml chế phẩm, thêm 0,1 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)* và 0,1 ml *dung dịch bari clorid 6,1 %*. Dung dịch không được thay đổi trong ít nhất 1 h.

Amoni

Không được quá 0,2 phần triệu.

Lấy 20 ml chế phẩm, thêm 1 ml *dung dịch kali tetraiodo mercurat kiềm (TT)*, sau 5 min kiểm tra bằng cách nhìn theo chiều dọc ống nghiệm. Dung dịch không được có màu đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được tiến hành đồng thời bằng cách thêm 1 ml *dung dịch kali tetraiodomercurat kiềm (TT)* vào hỗn hợp gồm 4 ml *dung dịch amoni mẫu 1 phần triệu NH₄ (TT)* và 16 ml *nước không có amoni (TT)*.

Calci và magnesi

Lấy 100 ml chế phẩm, thêm 2 ml *đệm amoniac pH 10,0 (TT)*, 50 mg *hỗn hợp đen eriocrom T (TT)* và 0,5 ml *dung dịch*

natri edetat 0,01 M, chỉ một màu xanh lam thuần túy được tạo thành.

Cẩn sau khi bay hơi

Không được quá 0,001 %.

Bay hơi 100 ml chế phẩm tới khô trên cách thủy và sấy trong tủ sấy đến khối lượng không đổi ở 100 °C đến 105 °C. Khối lượng cặn còn lại không được quá 1 mg.

Giới hạn nhiễm khuẩn

Tổng số vi sinh vật hiếu khí sống lại được không được lớn hơn 10² CFU/ml, xác định bằng phương pháp màng lọc, dùng môi trường thạch casein đậu tương (Phụ lục 13.6).

Bảo quản và ghi nhãn

Trong đồ đựng kín. Đồ đựng không được làm thay đổi tính chất của nước.

Dán nhãn thích hợp đối với nước đề điều chế dung dịch thẩm tách.

NƯỚC VÔ KHUẨN ĐỀ TIÊM

Aqua sterilis pro injectione

Nước vô khuẩn đề tiêm là “Nước đề pha thuốc tiêm” được đựng trong các đồ đựng thích hợp, đóng kín và được tiệt khuẩn bằng nhiệt trong điều kiện đảm bảo chế phẩm đạt yêu cầu về nội độ tổ vi khuẩn. Các đồ đựng dùng chứa nước vô khuẩn đề tiêm thường bằng thủy tinh, hoặc bằng vật liệu thích hợp khác đạt các yêu cầu qui định trong Dược điển Việt Nam. Nước vô khuẩn đề tiêm dùng để hòa tan các thuốc tiêm bột hoặc pha loãng các chế phẩm thuốc tiêm trước khi sử dụng.

Mỗi đồ đựng phải chứa đủ lượng nước theo qui định cho phép khi lấy ra.

Nước vô khuẩn đề tiêm phải đáp ứng các yêu cầu về thuốc tiêm trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền” (Phụ lục 1.19).

Tính chất

Chất lỏng trong, không màu, không mùi và không vị.

Giới hạn acid kiềm

Lấy 20 ml chế phẩm, thêm 0,05 ml *dung dịch đỏ phenol (TT)* làm chỉ thị. Nếu dung dịch có màu vàng, phải chuyển thành màu đỏ khi thêm 0,1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M (CD)*. Nếu dung dịch có màu đỏ, phải chuyển thành màu vàng khi thêm 0,15 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (CD)*.

Độ dẫn điện

Độ dẫn điện của chế phẩm ở 25 °C ± 1 °C không được quá 25 μS·cm⁻¹ đối với loại có thể tích không quá 10 ml và không được quá 5 μS·cm⁻¹ đối với loại có thể tích lớn hơn 10 ml.

Chất khử

Đối với loại có thể tích nhỏ hơn 50 ml:

Đun sôi 100 ml chế phẩm với 10 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT), thêm 0,4 ml dung dịch kali permanganat 0,02 M (CĐ) và đun sôi trong 5 min, dung dịch vẫn còn màu hồng nhạt.

Đối với loại có thể tích lớn hơn hoặc bằng 50 ml:

Đun sôi 100 ml chế phẩm với 10 ml dung dịch acid sulfuric loãng (TT), thêm 0,2 ml dung dịch kali permanganat 0,02 M (CĐ) và đun sôi trong 5 min, dung dịch vẫn còn màu hồng nhạt.

Clorid

Đối với loại có thể tích nhỏ hơn hoặc bằng 100 ml:

Không được quá 0,5 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Lấy 15 ml chế phẩm để thử. Mẫu so sánh là hỗn hợp gồm 1,5 ml dung dịch clorid mẫu 5 phần triệu Cl (TT) và 13,5 ml nước. Quan sát dung dịch theo trục thẳng đứng từ trên xuống, dọc theo ống nghiệm.

Đối với loại có thể tích lớn hơn 100 ml:

Lấy 10 ml chế phẩm, thêm 1 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT) và 0,2 ml dung dịch bạc nitrat 1,7 % (TT). Dung dịch không được thay đổi trong ít nhất 15 min.

Nitrat

Không được quá 0,2 phần triệu.

Lấy 5 ml chế phẩm vào một ống nghiệm, ngâm sâu trong nước đá, thêm 0,4 ml dung dịch kali clorid 10 % (TT), 0,1 ml dung dịch diphenylamin (TT) và 5 ml acid sulfuric đậm đặc không có nitrogen (TT) (vừa nhỏ từng giọt vừa lắc), để trong cách thủy ở 50 °C trong 15 min. Dung dịch thu được không được có màu xanh đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được tiến hành trong cùng điều kiện nhưng thay chế phẩm bằng hỗn hợp gồm 4,5 ml nước không có nitrat (TT) và 0,5 ml dung dịch nitrat mẫu 2 phần triệu NO₃ (TT).

Sulfat

Lấy 10 ml chế phẩm, thêm 0,1 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) và 0,1 ml dung dịch bari clorid 6,1 %. Dung dịch không được thay đổi trong ít nhất trong 1 h.

Nhôm

Nếu mục đích sử dụng là để sản xuất các dung dịch thẩm tách thì phải đáp ứng yêu cầu của phép thử nhôm.

Không được quá 10 phần tỷ (Phụ lục 9.4.9).

Lấy 400 ml chế phẩm, thêm 10 ml dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT) và 100 ml nước cất (TT). Dùng dung dịch đối chiếu là một hỗn hợp gồm 2 ml dung dịch nhôm mẫu 2 phần triệu Al (TT), 10 ml dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT) và 98 ml nước cất (TT). Chuẩn bị mẫu trắng gồm hỗn hợp 10 ml dung dịch đệm acetat pH 6,0 (TT) và 100 ml nước cất (TT).

Amoni

Đối với loại có thể tích nhỏ hơn 50 ml:

Không được quá 0,6 phần triệu.

Lấy 20 ml chế phẩm, thêm 1 ml dung dịch kali tetraiodomercurat kiềm (TT), sau 5 min kiểm tra bằng cách nhìn theo chiều dọc ống nghiệm. Dung dịch không được có màu đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được tiến hành đồng thời bằng cách thêm 1 ml dung dịch kali tetraiodomercurat kiềm (TT) vào hỗn hợp gồm 4 ml dung dịch amoni mẫu 3 phần triệu NH₄ (TT) và 16 ml nước không có amoni (TT).

Đối với loại có thể tích lớn hơn hoặc bằng 50 ml:

Không được quá 0,2 phần triệu.

Lấy 20 ml chế phẩm, thêm 1 ml dung dịch kali tetraiodomercurat kiềm (TT), sau 5 min kiểm tra bằng cách nhìn theo chiều dọc ống nghiệm. Dung dịch không được có màu đậm hơn màu của dung dịch đối chiếu được tiến hành đồng thời bằng cách thêm 1 ml dung dịch kali tetraiodomercurat kiềm (TT) vào hỗn hợp gồm 4 ml dung dịch amoni mẫu 1 phần triệu NH₄ (TT) và 16 ml nước không có amoni (TT).

Calci và magnesi

Lấy 100 ml chế phẩm, thêm 2 ml đệm amoniac pH 10,0 (TT), 50 mg hỗn hợp đen eriocrom T (TT) và 0,5 ml dung dịch natri edetat 0,01 M, chỉ một màu xanh lam thuần túy được tạo thành.

Cẩn sau khi bay hơi

Bay hơi 100 ml chế phẩm tới khô trên cách thủy và sấy trong tủ sấy đến khối lượng không đổi ở 100 °C đến 105 °C. Đối với loại có thể tích nhỏ hơn hoặc bằng 10 ml, yêu cầu khối lượng cặn còn lại không được quá 4 mg (0,004 %); Đối với loại có thể tích lớn hơn 10 ml, yêu cầu khối lượng cặn còn lại không được lớn hơn 3 mg (0,003 %).

Thử vô khuẩn

Phải vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,25 EU/ml (Phụ lục 13.2).

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, để nơi khô mát, tránh mọi nguồn lây nhiễm.

NƯỚC OXY GIÀ ĐẬM ĐẶC**Solutio Hydrogenii peroxydi concentrata**

Nước oxy già đậm đặc chứa từ 29,0 % đến 31,0 % (kl/kl) H₂O₂. Một thể tích dung dịch tương ứng với khoảng 110 thể tích khí oxy. Chế phẩm có thể chứa chất bảo quản.

Tính chất

Chất lỏng trong suốt, không màu, ăn da, mùi hơi đặc biệt, có phản ứng acid nhẹ.

Chế phẩm bị phân hủy dưới tác dụng của không khí, ánh sáng và nhiệt độ.

Định tính

- A. Lấy 1 ml chế phẩm, thêm 0,2 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT) và 0,25 ml dung dịch kali permanganat 0,1 N. Dung dịch mất màu và có khí bay ra.
- B. Lắc 0,05 ml chế phẩm với 2 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT), 2 ml ether (TT) và 0,05 ml dung dịch kali cromat 5 % (TT). Lớp ether có màu xanh lam.
- C. Chế phẩm phải đạt yêu cầu về hàm lượng H_2O_2 .

Giới hạn acid

Pha loãng 10 ml chế phẩm với 100 ml nước đun sôi để nguội, thêm 0,25 ml dung dịch đỏ methyl (TT). Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) thêm vào để làm chuyển màu dung dịch không được ít hơn 0,05 ml và không nhiều hơn 0,5 ml.

Chất bảo quản

Lắc 20 ml chế phẩm với 10 ml cloroform (TT) và sau đó lắc tiếp 2 lần, mỗi lần 5 ml cloroform (TT). Gộp dịch chiết cloroform, để bay hơi dung môi ở nhiệt độ phòng. Làm khô cần thu được trong bình hút ẩm có silica gel, cân. Lượng cần thu được không quá 10 mg (500 phần triệu).

Cần không bay hơi

Lấy 10 ml chế phẩm vào một chén bạch kim đã cân bì, để yên đến khi hết sùi. Để nguội nếu cần. Bốc hơi trên nồi cách thủy và sấy cần đến khô ở 100 °C đến 105 °C. Cần thu được không được quá 20 mg (0,2 %).

Định lượng

Cân chính xác khoảng 1 g chế phẩm, pha loãng với nước vừa đủ 100,0 ml. Lấy 10,0 ml dung dịch thu được, thêm 20 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT), chuẩn độ bằng dung dịch kali permanganat 0,1 N (CĐ) đến màu hồng. 1 ml dung dịch kali permanganat 0,1 N (CĐ) tương đương với 1,701 mg H_2O_2 hoặc 0,56 ml khí oxy.

Bảo quản

Đựng trong bình đầy bằng nút thủy tinh có khóa mở hoặc nút bằng chất dẻo có lỗ để khí oxy có thể thoát ra được. Để ở chỗ mát, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm không chứa chất bảo quản thì để ở nhiệt độ không quá 15 °C.

Loại thuốc

Khử trùng, khử mùi.

NƯỚC OXY GIÀ LOÃNG 3 %**Solutio Hydrogenii peroxydi diluta 3 %**

Nước oxy già loãng chứa từ 2,5 g đến 3,5 g H_2O_2 trong 100 ml. Một thể tích dung dịch tương ứng với khoảng 10 thể tích khí oxy. Chế phẩm có thể chứa chất bảo quản thích hợp. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu sau đây:

Tính chất

Chất lỏng trong, không màu.

Chế phẩm bị phân hủy nhanh dưới tác dụng của các chất oxy hóa hoặc chất khử.

Định tính

- A. Lắc 2 ml chế phẩm với 0,2 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT) và 0,25 ml dung dịch kali permanganat 0,1 N. Sau vài giây dung dịch mất màu hoặc có màu hồng rất nhạt và khí bay ra.
- B. Lắc 0,5 ml chế phẩm với 2 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT), 2 ml ether (TT) và 0,5 ml dung dịch kali cromat 5 % (TT). Lớp ether có màu xanh đậm.
- C. Chế phẩm phải đạt yêu cầu về hàm lượng H_2O_2 .

Giới hạn acid

Pha loãng 10 ml chế phẩm với 20 ml nước mới đun sôi để nguội, thêm 0,25 ml dung dịch đỏ methyl (TT). Lượng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) thêm vào để làm chuyển màu dung dịch không được ít hơn 0,05 ml và không nhiều hơn 1,0 ml.

Chất bảo quản

Lấy 50 ml chế phẩm, chiết bằng hỗn hợp cloroform - ether (3 : 2) ba lần với 25 ml, 10 ml và 10 ml. Bay hơi dung môi ở nhiệt độ phòng trong một cốc thủy tinh đã cân bì. Làm khô cần trong bình hút ẩm có silica gel trong 2 h. Lượng cần không được quá 25 mg.

Cần không bay hơi

Không được quá 0,2 %.

Làm bay hơi 10 ml chế phẩm trong một chén bạch kim (đã cân bì) trên cách thủy và sấy khô ở 100 °C đến 105 °C trong 1 h.

Định lượng

Lấy 2,0 ml chế phẩm cho vào bình nón đã chứa sẵn 20 ml nước, thêm 20 ml dung dịch acid sulfuric 10 % (TT) và chuẩn độ bằng dung dịch kali permanganat 0,1 N (CĐ). 1 ml dung dịch kali permanganat 0,1 N (CĐ) tương đương với 1,701 mg H_2O_2 hoặc 0,56 ml khí oxy.

Bảo quản

Đựng trong chai, lọ nút kín, để ở chỗ mát, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm không chứa chất bảo quản thì để ở nhiệt độ không quá 15 °C.

Loại thuốc

Khử trùng, khử mùi.

NƯỚC OXY GIÀ LOÃNG 10 %**Solutio Hydrogenii peroxydi diluta 10 %**

Nước oxy già loãng chứa từ 9,0 g đến 11,5 g H_2O_2 trong 100 ml. Một thể tích dung dịch tương ứng với khoảng 33 thể tích khí oxy. Chế phẩm có thể chứa chất bảo quản thích hợp. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu sau đây:

lệ giữa độ hấp thụ cực đại ở 230 nm so với độ hấp thụ ở 280 nm từ 0,83 đến 1,25.

C. Thêm 0,1 ml acid hydrochloric (TT) vào khoảng 2 mg chế phẩm. Xuất hiện màu nâu.

D. Thêm 0,1 ml acid sulfuric (TT) vào khoảng 2 mg chế phẩm. Xuất hiện màu nâu, màu chuyển thành tím khi để lâu.

E. Trong phần Thành phần nystatin, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Độ hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong một hỗn hợp gồm 5,0 ml acid acetic băng (TT) và 50 ml methanol (TT), thêm methanol (TT) vừa đủ 100,0 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml với methanol (TT). Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở cực đại hấp thụ 305 nm không được nhỏ hơn 0,60, đo trong vòng 30 min sau khi pha.

Thành phần nystatin

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3), áp dụng phương pháp chuẩn hóa để tinh kết quả, tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động A: Acetonitril - dung dịch amoni acetat 0,385 % (29 : 71).

Pha động B: Acetonitril - dung dịch amoni acetat 0,385 % (60 : 40).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong dimethyl sulfoxid (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20 mg nystatin chuẩn trong dimethyl sulfoxid (TT) và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 25 ml methanol (TT) và pha loãng thành 50 ml với nước. Thêm 2,0 ml dung dịch acid hydrochloric loãng (TT) vào 10,0 ml dung dịch thu được, để yên trong 1 h.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng dimethyl sulfoxid (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với dimethyl sulfoxid (TT).

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 30 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 305 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 25	100	0
25 - 35	100 → 0	0 → 100
35 - 45	0	100
45 - 50	0 → 100	100 → 0
50 - 55	100	0

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa 2 pic chính (thời gian lưu khoảng 13 min và 19 min) ít nhất là 3,5.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và dung dịch đối chiếu (3).

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của pic nystatin A₁ (thời gian lưu khoảng 14 min) không được dưới 85,0 % tổng diện tích các pic, diện tích của bất kỳ pic nào khác không được lớn hơn 4,0 % tổng diện tích các pic.

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) và các pic có thời gian lưu nhỏ hơn 2 min.

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 chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; phosphor pentoxyd, 60 °C; áp suất không quá 0,1 kPa; 3 h).

Tro sulfat

Không được quá 3,5 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Tiến hành theo Phụ lục 13.9 Xác định hoạt lực kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật. Chú ý tránh ánh sáng trong quá trình định lượng.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 75 mg nystatin chuẩn vào bình định mức 50 ml, hòa tan trong dimethylformamid (TT) và thêm vừa đủ đến vạch với cùng dung môi. Pha loãng dung dịch thu được bằng dung dịch đệm số 19 để thu được các dung dịch làm việc.

Dung dịch thử: Tiến hành tương tự dung dịch chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng. Nhân phải ghi rõ nếu chế phẩm chỉ dùng để pha chế thuốc dùng ngoài da.

Loại thuốc

Thuốc chống nấm.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc đặt âm đạo, kem, mỡ dùng ngoài.

THUỐC MỠ NYSTATIN

Unguentum Nystatini

Là thuốc mỡ dùng trên da có chứa nystatin phân tán mịn trong các chất nhũ hóa thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc mỡ dùng trên da và niêm mạc" (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng nystatin, $C_{47}H_{75}NO_{17}$, từ 90,0 % đến 130,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Thuốc mỡ phải mịn, đồng nhất, không bị biến màu, không có mùi lạ.

Định tính

Phân tán một lượng chế phẩm tương ứng với 25 000 IU trong 10 ml *cloroform* (TT), thêm 40 ml *methanol* (TT), lắc kỹ và lọc. Pha loãng 1 ml dịch lọc thu được thành 25 ml với *methanol* (TT). Đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 350 nm. Mẫu trắng là dung dịch được tiến hành trong cùng điều kiện nhưng không có chế phẩm. Phổ hấp thụ thu được phải có 3 cực đại ở các bước sóng 291 nm, 305 nm và 319 nm. Tỷ lệ độ hấp thụ ở các bước sóng cực đại 291 nm và 319 nm so với độ hấp thụ ở bước sóng cực đại 305 nm lần lượt phải nằm trong khoảng từ 0,61 đến 0,73 và từ 0,83 đến 0,96.

Định lượng

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Cân chính xác một lượng thuốc mỡ tương ứng với 200 000 IU nystatin vào bình định mức 100 ml, thêm *dimethylformamid* (TT) vừa đủ đến vạch và lắc trong 15 min. Pha loãng dung dịch thu được bằng dung dịch đệm số 19 để thu được các dung dịch thử. Tiến hành phép định lượng theo Phụ lục 13.9 Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống nấm.

Hàm lượng thường dùng

100 000 IU trong 1 g.

VIÊN ĐẶT NYSTATIN

Suppositoria Nystatini

Là viên nén đặt âm đạo chứa nystatin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc đặt" (Phụ lục 1.10) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng nystatin, $C_{47}H_{75}NO_{17}$, từ 90,0 % đến 130,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lấy một lượng bột chế phẩm tương ứng với 300 000 IU, thêm hỗn hợp gồm 5 ml *acid acetic băng* (TT) và 50 ml *methanol* (TT), lắc, thêm *methanol* (TT) vừa đủ 100 ml, lọc. Pha loãng 1 ml dịch lọc thành 100 ml với *methanol* (TT). Đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được

trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 350 nm. Mẫu trắng là dung dịch được tiến hành trong cùng điều kiện nhưng không có chế phẩm. Phổ hấp thụ thu được phải có 3 cực đại ở các bước sóng 291 nm, 305 nm và 319 nm. Tỷ lệ độ hấp thụ ở các bước sóng cực đại 291 nm và 319 nm so với độ hấp thụ ở bước sóng cực đại 305 nm lần lượt phải nằm trong khoảng từ 0,61 đến 0,73 và từ 0,83 đến 0,96.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).
(1,000 g; 105 °C).

Định lượng

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 200 000 IU nystatin vào bình định mức 50 ml. Thêm 40 ml *dimethylformamid* (TT) và lắc mạnh trong 1 h. Thêm *dimethylformamid* (TT) đến định mức, lắc đều. Ly tâm lấy dịch trong. Pha loãng dung dịch thu được bằng dung dịch đệm số 19 để thu được các dung dịch thử. Tiến hành phép định lượng theo Phụ lục 13.9 Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc chống nấm.

Hàm lượng thường dùng

100 000 IU.

VIÊN NÉN NYSTATIN

Tabellae Nystatini

Là viên nén bao có chứa nystatin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" mục "Viên bao" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng nystatin, $C_{47}H_{75}NO_{17}$, từ 90,0 % đến 130,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 300 000 IU nystatin hòa trong hỗn hợp gồm 5 ml *acid acetic băng* (TT) và 50 ml *methanol* (TT), lắc kỹ, thêm *methanol* (TT) vừa đủ 100 ml, trộn đều và lọc. Pha loãng 1 ml dịch lọc thành 100 ml với *methanol* (TT). Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 250 nm đến 350 nm. Mẫu trắng là dung dịch được tiến hành trong cùng điều kiện nhưng không có chế phẩm. Phổ hấp thụ thu được phải có 3 cực đại ở các bước sóng 291 nm, 305 nm và 319 nm. Tỷ lệ độ hấp thụ ở các bước sóng cực đại 291 nm và 319 nm so với độ hấp thụ ở bước sóng cực đại 305 nm lần lượt phải nằm trong khoảng từ 0,61 đến 0,73 và từ 0,83 đến 0,96.

Độ rã (Phụ lục 11.6)

Không được quá 30 min.

Môi trường: *Dung dịch acid hydrochloric 2,5 % (TT)*.

Nếu viên không rã, rửa viên bằng cách nhúng nhanh vào nước và cho vào môi trường là *đệm phosphat chuẩn pH 6,8 (TT)*, thử thêm 30 min nữa, viên phải rã.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g, phosphor pentoxyd, 60 °C, áp suất không quá 0,7 kPa, 3 h).

Định lượng

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

Cân 20 viên đã được loại bỏ lớp vỏ bao, tính khối lượng trung bình và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 200 000 IU nystatin vào bình định mức 50 ml. Thêm 40 ml *dimethylformamid (TT)* và lắc mạnh trong 1 h. Thêm *dimethylformamid (TT)* đến định mức, lắc đều. Ly tâm lấy dịch trong. Pha loãng dung dịch thu được bằng dung dịch đệm số 19 (Phụ lục 13.9) để thu được các dung dịch thử. Tiến hành định lượng theo Phụ lục 13.9 Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

Loại thuốc

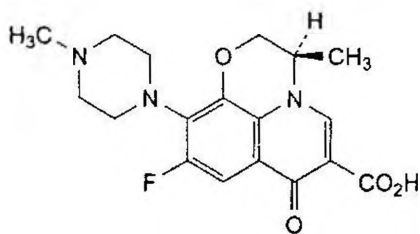
Thuốc chống nấm.

Hàm lượng thường dùng

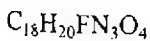
500 000 IU.

OFLOXACIN

Ofloxacinum



và đồng phân đối quang



P.t.l: 361,4

Ofloxacin là acid (3RS)-9-fluoro-3-methyl-10-(4-methyl piperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{18}H_{20}FN_3O_4$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng nhạt hoặc vàng sáng, khó tan trong nước, tan trong acid acetic băng, khó tan đến tan trong methylen clorid, ít tan trong methanol.

Định tính

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

Độ hấp thụ ánh sáng

Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ ánh sáng (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 440 nm không được lớn hơn 0,25.

Góc quay cực

Từ -0,10° đến +0,10° (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong hỗn hợp *methanol - methylen clorid* (1 : 4) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Tạp chất A

Không được quá 0,2 %.

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄ (đày 2 µm - 10 µm).

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - nước - ethyl acetat (10 : 10 : 20).

Hỗn hợp dung môi: Methanol - methylen clorid (10 : 40).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10,0 mg tạp chất A chuẩn của ofloxacin trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết của tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch thử không được đậm hơn vết tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (3RS)-9,10-difluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic (FPA).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động: Hòa tan 4,0 g *amoni acetat (TT)* và 7,0 g *natri perchlorat (TT)* trong 1300 ml nước, điều chỉnh đến pH 2,2 bằng *acid phosphoric (TT)*. Thêm 240 ml *acetonitril (TT)* và trộn đều.

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - nước (10 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg tạp chất E chuẩn của ofloxacin trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Trộn đều 10,0 ml dung dịch thu được và 5,0 ml dung dịch thử và thêm hỗn hợp dung môi thành 50,0 ml. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.