

ACID NALIDIXIC

Độ nhớt

Xem phần trên.

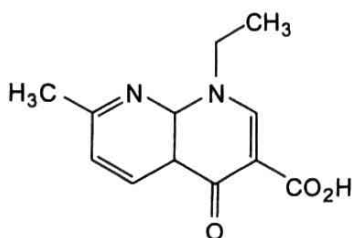
Tính chất của phim

Xem phần trên.

Độ tan của phim

Lấy một mảnh phim thu được trong phép thử Tính chất của phim và cho vào bình nón có chứa *dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT)* rồi khuấy. Mảnh phim không tan trong vòng 2 h. Lấy một mảnh phim khác cho vào bình nón có chứa *dung dịch đệm phosphat pH 6,8 (TT)* rồi khuấy. Mảnh phim không tan trong vòng 2 h. Lấy một mảnh phim khác cho vào bình nón có chứa *dung dịch đệm phosphat 0,2 M pH 7,5 (TT)* rồi khuấy. Mảnh phim tan trong vòng 1 h.

ACID NALIDIXIC



$C_{12}H_{12}N_2O_3$

P.t.l: 232,2

Acid nalidixic là acid 1-ethyl-7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxylic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{12}H_{12}N_2O_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng nhạt hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong methylen clorid, khó tan trong aceton và ethanol 96 %, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

Nóng chảy ở khoảng 230 °C.

Định tính

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

Độ hấp thụ

Hòa tan 1,50 g chế phẩm trong *methylen clorid (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo ở bước sóng 420 nm không được lớn hơn 0,10.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch chứa 0,2 g/l *natri heptansulfonat monohydrat (TT)* và 2,3 g/l *amon dihydrophosphat (TT)*, được điều chỉnh đến pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

Pha động B: *Acetonitril - methanol (10 : 90)*.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Hỗn hợp dung môi: Acetonitril - methanol (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi 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 hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg tạp chất C chuẩn của acid nalidixic trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 10,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

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 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 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 - 10	80 → 70	20 → 30
10 - 20	70 → 65	30 → 35
20 - 35	65	35
35 - 45	65 → 30	35 → 70
45 - 62	30	70

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất C.

Thời gian lưu tương đối so với acid nalidixic (thời gian lưu khoảng 40 min): Tạp chất C khoảng 1,02.

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

Tính hàm lượng phần trăm tạp chất C dựa vào nồng độ của tạp chất C trong dung dịch đối chiếu (2). Tính hàm lượng phần trăm các tạp đơn khác trừ tạp chất C dựa vào nồng độ của acid nalidixic trong dung dịch đối chiếu (1).

Giới hạn:

Tạp chất C: Không được quá 0,05 %.

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,05 %.

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

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng bằng hoặc dưới 0,03 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: 6-methylpyridin-2-amin.

Tạp chất B: Ethyl-7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxylat.

Tạp chất C: Diethyl (ethoxymethyliden)propanedioat.

Tạp chất D: 1,1'-oxydibenzen.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

Tro sulfat

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

Định lượng

Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 10 ml *methylen clorid* (TT), thêm 30 ml *2-propanol* (TT) và 10 ml *nước không có carbon dioxyl* (TT). Đậy kín cốc chuẩn độ và sục khí *nitrogen* (TT) qua dung dịch trong suốt quá trình chuẩn độ. Giữ nhiệt độ của dung dịch này trong khoảng từ 15 °C đến 20 °C. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N trong ethanol* (CD).

Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), dùng điện cực so sánh bạc-bạc clorid với một màng ngăn hình ống bao ngoài hoặc một đầu mao quản chứa đầy *dung dịch bão hòa lithi clorid trong ethanol* và một điện cực thủy tinh làm điện cực chỉ thị.

1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N trong ethanol* (CD) tương đương với 23,22 mg $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm quinolon.

Chế phẩm

Viên nén, bột pha hỗn dịch uống.

VIÊN NÉN ACID NALIDIXIC

Là viên nén hoặc viên nén bao phim chứa acid nalidixic. 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 acid nalidixic, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

Lấy một lượng bột viên tương ứng với khoảng 1,0 g acid nalidixic, thêm 50 ml *cloroform* (TT), lắc 15 min, lọc và bay hơi dịch lọc đến cạn. Lấy cặn (sau khi sấy ở 105 °C) làm các phản ứng sau đây:

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn phải phù hợp với phổ hồng ngoại của acid nalidixic chuẩn.

B. Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch cặn 0,0008 % trong *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* (TT) trong khoảng 230 đến 350 nm có hai cực đại hấp thụ ở 258 nm và 334 nm.

C. Cặn có nhiệt độ nóng chảy khoảng 228 °C (Phụ lục 6.7).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm methanol-phosphat được pha như sau: Trộn 2,3 thể tích *dung dịch natri hydroxyd 0,2 M* (TT) với 2,5 thể tích *dung dịch kali*

dihydrophosphat 0,2 M (TT) và 2,0 thể tích *methanol* (TT), pha loãng thành 10 thể tích với *nước*, chỉnh đến pH 8,6 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* (TT).

Tốc độ quay: 60 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng dịch lọc bằng môi trường hòa tan (nếu cần). Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thử ở bước sóng hấp thụ cực đại 334 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch môi trường hòa tan làm mẫu trắng. Tính lượng acid nalidixic, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, đã hòa tan trong mỗi viên theo A (1 %, 1 cm), lấy 494 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 334 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng acid nalidixic, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*.

Dung môi khai triển: *Dung dịch amoniac 5 M - dicloromethan - ethanol 96 %* (10 : 20 : 70)

Dung dịch thử: Cân một lượng bột viên tương ứng với 0,10 g acid nalidixic, thêm 50 ml *dicloromethan* (TT), lắc trong 15 min. Lọc, bay hơi dịch lọc đến cạn và hòa tan cặn trong 5 ml *dicloromethan* (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hút chính xác 1 ml dung dịch thử pha loãng đến 200 ml bằng *dicloromethan* (TT). Sau đó hút chính xác 10 ml dung dịch này pha loãng đến 20 ml bằng *dicloromethan* (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hút chính xác 10 ml dung dịch đối chiếu (1) pha loãng đến 25 ml bằng *dicloromethan* (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 sắc ký ra, để khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, bất kỳ vết phụ nào ngoài vết chính không được đậm màu hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %) và không được có quá một vết phụ có màu đậm hơn vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %).

Định lượng

Cân 20 viên, loại bỏ lớp bao nếu cần, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác lượng bột viên tương ứng khoảng 0,1 g acid nalidixic vào bình định mức 200 ml, thêm 150 ml *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT), lắc 3 min, thêm *dung dịch natri hydroxyd 1 M* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều và để yên 15 min, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 2 ml dịch lọc vào bình định mức 200 ml, pha loãng bằng *nước* vừa đủ đến vạch, lắc đều. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng hấp thụ cực đại 334 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch natri hydroxyd 0,01 M* (TT) làm mẫu trắng. Tính