

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* (CĐ).

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* (CĐ) 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. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cặn phải phù hợp với phở hồng ngoại của acid nalidixic chuẩn.

B. Phở 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 μ l 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

hàm lượng acid nalidixic, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, theo A (1 %, 1 cm), lấy 494 là giá trị A (1 %, 1 cm) ở cực đại 334 nm.

Bảo quản

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

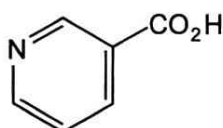
Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

0,25 g, 0,5 g, 1,0 g.

ACID NICOTINIC



$C_6H_5NO_2$

P.t.l: 123,1

Acid nicotinic là acid pyridin-3-carboxylic, phải chứa từ 99,5 % đến 100,5 % $C_6H_5NO_2$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng.

Hơi tan trong nước, tan trong nước sôi và ethanol 96 % sôi.

Tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm và carbonat loãng.

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

B. Phổ hấp thụ tử ngoại:

Dung dịch đệm: Hòa tan 6,8 g kali dihydrophosphat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong dung dịch đệm và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng dung dịch đệm.

Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử trong khoảng bước sóng từ 200 nm đến 300 nm. Dung dịch thử phải cho một cực đại hấp thụ ở bước sóng 262 nm và một cực tiểu hấp thụ ở bước sóng 237 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ ở bước sóng 237 nm và độ hấp thụ ở bước sóng 262 nm phải từ 0,46 đến 0,50.

C. Điểm chảy: Từ 234 °C đến 240 °C (Phụ lục 6.7).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Pha loãng 2 ml acid acetic (TT) trong 950 ml

nước, điều chỉnh đến pH 5,6 bằng dung dịch amoniac loãng (TT), thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động B: Acetonitril - methanol (50 : 50).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,120 g chế phẩm trong 200 µl dung dịch amoniac loãng (TT) và pha loãng thành 10,0 ml bằng pha động A.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan hỗn hợp tạp chất chuẩn của acid nicotinic (chứa tạp chất A và B) có trong 1 lọ chuẩn trong 1,0 ml pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped silica gel dùng cho sắc ký lỏng gắn nhóm alkyl thích hợp với pha động thân nước (4 µm).

Nhiệt độ cột: 15 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 250 nm.

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 - 10	100	0
10 - 30	100 → 20	0 → 80
30 - 35	20	80

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo hỗn hợp tạp chất chuẩn của acid nicotinic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A và tạp chất B.

Thời gian lưu tương đối so với acid nicotinic (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất A khoảng 2,7; tạp chất B khoảng 2,8.

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 với pic của tạp chất B ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Tạp đơn: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic tạp chất không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,03 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid 6-methylpyridin-3-carboxylic (acid 6-methyl nicotinic).

Tạp chất B: Acid 2,2'-bipyridin-5,5'-dicarboxylic (acid 6,6'-dinicotinic).

Tạp chất C: 5-ethyl-2-methylpyridin.

Tạp chất D: Acid pyridin-2,5-dicarboxylic.

Tạp chất E: Acid pyridin-4-carboxylic (acid isonicotinic).