

STEARYL ALCOL

Stearyl alcol là hỗn hợp các alcol rắn chủ yếu là octadecan-1-ol ($C_{18}H_{38}O$) của động vật hoặc thực vật, phải chứa không dưới 95,0 % $C_{18}H_{38}O$ (P.t.l: 270,5).

Tính chất

Hạt, khối hay vảy nhờn màu trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong ethanol 96 %. Khi đun chảy hòa lẫn được với dầu béo, parafin lỏng và mỡ cừu nóng chảy.

Định tính

Trong mục Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương tự thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (2).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,50 g chế phẩm trong 20 ml ethanol 96 % (TT) sôi. Để nguội. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được đậm màu hơn dung dịch màu mẫu N_6 (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Nhiệt độ nóng chảy

Từ 57 °C đến 60 °C (Phụ lục 6.7).

Chỉ số acid

Không được quá 1,0 (Phụ lục 7.2).

Chỉ số hydroxyl

Từ 197 đến 217 (Phụ lục 7.4, phương pháp A).

Chỉ số iod

Không được quá 2,0 (Phụ lục 7.5, phương pháp A).

Hòa tan 2,00 g chế phẩm trong methylen clorid (TT) (đun nóng nếu cần) và pha loãng thành 25 ml với cùng dung môi.

Chỉ số xà phòng hóa

Không được quá 2,0 (Phụ lục 7.7).

Định lượng

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (1): Hòa tan 50 mg cetyl alcol (TT) trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (2): Hòa tan 50 mg stearyl alcol chuẩn trong ethanol 96 % (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch chuẩn (3): Trộn 1 ml dung dịch chuẩn (1) và 1 ml dung dịch chuẩn (2) và pha loãng thành 10 ml bằng ethanol 96 % (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 m × 0,32 mm) được phủ pha tĩnh là poly(dimethyl)siloxan (TT) (1 μm).

Khí mang: Heli dùng cho sắc ký khí.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Tỉ lệ chia dòng: 1 : 100.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 20	150 → 250
	20 - 40	250
Buồng tiêm		250
Detector		250

Thể tích tiêm: 1 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử, dung dịch chuẩn (2) và (3).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn (3), độ phân giải giữa pic cetyl alcol và pic stearyl alcol ít nhất là 5,0.

Tính hàm lượng phần trăm của $C_{18}H_{38}O$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn (2) và hàm lượng của $C_{18}H_{38}O$ trong stearyl alcol chuẩn.

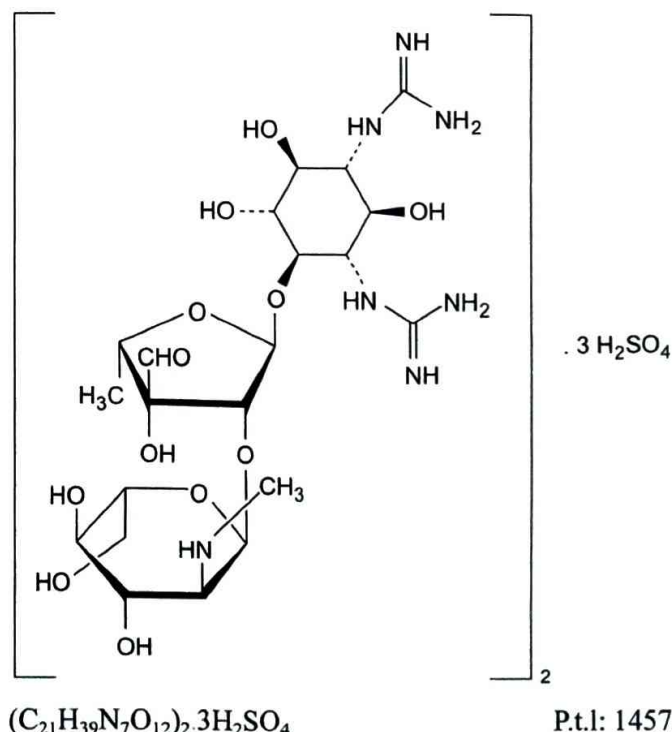
Bảo quản

Bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Tá dược.

STREPTOMYCIN SULFAT



Streptomycin sulfat là bis[*N,N'*-bis(aminoiminomethyl)-4-*O*-[5-deoxy-2-*O*-[2-deoxy-2-(methylamino)-α-*L*-glucopyranosyl]-3-*C*-formyl-α-*L*-lyxofuranosyl]-*D*-streptamin] trisulfat, thu được từ nuôi cấy chủng

Streptomyces griseus hoặc được điều chế bằng các phương pháp khác. Có thể cho thêm chất ổn định. Hoạt lực không được dưới 720 IU/mg, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Sản xuất

Streptomycin sulfat được sản xuất bằng phương pháp đã được thiết lập để loại bỏ hoặc giảm đến mức tối thiểu chất hạ huyết áp. Phương pháp sản xuất này phải được đánh giá để chứng tỏ rằng chế phẩm nếu được thử phải đạt yêu cầu của phép thử sau đây:

Độc tính bất thường (Phụ lục 13.5)

Tiêm vào mỗi chuột nhất 0,5 ml dung dịch có chứa 1 mg chế phẩm trong nước cất pha tiêm.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng, dễ hút ẩm. Rất tan trong nước, thực tế không tan trong ethanol.

Định tính

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

Bản mỏng: Trộn 0,3 g carbomer (TT) với 240 ml nước, để yên trong 1 h và thỉnh thoảng lắc nhẹ nhàng, điều chỉnh đến pH 7 bằng cách thêm từ từ dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT) trong khi tiếp tục lắc, thêm 30 g silica gel H (TT). Tráng bản mỏng dày 0,75 mm. Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 1 h, để nguội và sử dụng ngay.

Dung môi khai triển: Dung dịch kali dihydrophosphat 7,0 %.

Thuốc thử hiện màu: Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch 1,3-dihydroxynaphtalen 0,2 % trong ethanol 96 % (TT) và dung dịch acid sulfuric 46 % (kl/tt).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong 10 ml nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10 mg streptomycin sulfat chuẩn trong 10 ml nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 10 mg kanamycin monosulfat chuẩn, 10 mg neomycin sulfat chuẩn và 10 mg streptomycin sulfat chuẩn trong 10 ml nước.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 12 cm. Làm khô bản mỏng bằng một luồng không khí nóng, phun thuốc thử hiện màu, sấy bản mỏng ở 150 °C trong khoảng 5 min đến 10 min. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho ba vết tách ra rõ ràng.

B. Hòa tan 5 mg đến 10 mg chế phẩm trong 4 ml nước, thêm 1 ml dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Đun nóng trong cách thủy 4 min. Thêm hơi dư dung dịch acid hydrochloric 10 % (TT) và 0,1 ml dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT), màu tím tạo thành.

C. Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 2 ml nước, thêm 1 ml dung dịch 1-naphtol (TT). Thêm 2 ml hỗn hợp đồng thể tích dung dịch natri hypoclorit mạnh (TT) và nước. Màu đỏ tạo thành.

D. Hòa tan khoảng 10 mg chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 1 ml dung dịch acid hydrochloric 1 M (TT). Đun nóng trong

cách thủy 2 min. Thêm 2 ml dung dịch có chứa 0,5 % 1-naphtol (TT) trong dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và đun nóng trong cách thủy 1 min, màu vàng nhạt tạo thành. E. Chế phẩm phải cho các phản ứng của ion sulfat (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,5 g chế phẩm trong 10 ml nước không có carbon dioxyd (TT).

Dung dịch S có màu không được đậm hơn màu mẫu số 3 của dãy dung dịch màu đối chiếu phù hợp nhất (Phụ lục 9.3, phương pháp 2). Để dung dịch S ở nhiệt độ khoảng 20 °C và tránh ánh sáng trong 24 h. Dung dịch không được đục hơn hỗn dịch đối chiếu số II (Phụ lục 9.2).

pH

Từ 4,5 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Methanol

Không được quá 0,3 %.

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 1,00 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 12,0 mg methanol (TT) thành 100 ml bằng nước.

Điều kiện sắc ký:

Cột sắc ký (1,5 m đến 2,0 m × 2 mm đến 4 mm) được nhồi pha tinh là ethylvinylbenzen-divinylbenzen copolymer (150 µm đến 180 µm).

Khí mang là nitrogen dùng cho sắc ký với tốc độ dòng 30 ml/min đến 40 ml/min.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ cột trong khoảng 120 °C đến 140 °C, nhiệt độ buồng tiêm và nhiệt độ detector cao hơn nhiệt độ cột ít nhất 50 °C.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu, ghi lại sắc ký đồ.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic tương ứng với methanol không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Streptomycin B

Không được quá 3,0 %.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Acid acetic băng - methanol - toluen (25 : 25 : 50).

Thuốc thử hiện màu: Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch 1,3-dihydroxynaphtalen 0,2 % trong ethanol 96 % và dung dịch acid sulfuric 20 % (tt/tt). Thuốc thử chỉ pha ngay trước khi dùng.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong hỗn hợp mới pha acid sulfuric - methanol (3 : 97) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi. Đun hồi lưu trong 1 h, làm nguội,

trắng sinh hàn hồi lưu với *methanol* (TT) và pha loãng thành 20 ml với *methanol* (TT) (dung dịch 1,0 %).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 36 mg *manose* (TT) trong 5 ml hỗn hợp *acid sulfuric* - *methanol* (3 : 97) mới pha. Đun hồi lưu trong 1 h, làm nguội, tráng sinh hàn hồi lưu bằng *methanol* (TT) và pha loãng thành 50 ml bằng *methanol* (TT). Pha loãng 5 ml dung dịch thu được thành 50 ml với *methanol* (TT). Dung dịch thu được chứa một lượng tương đương 0,03 % streptomycin B (1 mg *manose* tương đương với 4,13 mg streptomycin B).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 13 cm đến 15 cm. Để khô bản mỏng ngoài không khí, phun bản mỏng với thuốc thử hiện màu, sấy bản mỏng ở 110 °C trong 5 min. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, vết tương ứng với streptomycin B không được đậm hơn vết thu được từ dung dịch đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 7,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 60 °C; phosphor pentoxyd; áp suất không quá 0,1 kPa; 24 h).

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Sulfat

Phải từ 18,0 % đến 21,5 %, tính theo chế phẩm đã làm khô. Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 100 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 11 bằng *amoniac* (TT). Thêm 10,0 ml *dung dịch bari clorid 0,1 M* (CD) và khoảng 0,5 mg *đỏ tía phtalein* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch natri edetat 0,1 M* (CD), thêm 50 ml *ethanol 96 %* (TT) khi dung dịch bắt đầu chuyển màu và tiếp tục chuẩn độ cho đến hết màu xanh tím. Song song tiến hành với mẫu trắng.

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

Phép thử đo màu

Sấy khô chế phẩm và streptomycin sulfat chuẩn ở 60 °C, với *phosphor pentoxyd* (TT), trong chân không có áp suất không quá 0,1 kPa trong 24 h. Hòa tan 0,100 g chế phẩm đã sấy khô trong *nước* và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Tương tự chuẩn bị dung dịch đối chiếu với 0,100 g streptomycin sulfat chuẩn đã sấy khô. Hút chính xác 5,0 ml mỗi dung dịch cho vào hai bình định mức riêng biệt dung tích 25 ml; lấy 5,0 ml *nước* vào một bình định mức dung tích 25 ml khác. Thêm vào mỗi bình 5,0 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,2 M* (CD) và đun nóng trong cách thủy chính xác 10 min. Làm nguội trong nước đá trong chính xác 5 min. Thêm 3 ml *dung dịch sắt* (III) *amoni sulfat 1,5 %* trong *dung dịch acid sulfuric 0,5 M* (TT). Thêm *nước* vừa đủ đến vạch, trộn đều. Chính xác 20 min sau khi thêm sắt (III) amoni sulfat, đo độ hấp thụ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu tại bước sóng

525 nm (Phụ lục 4.1) trong cốc đo dày 2 cm, dùng dung dịch được chuẩn bị với 5 ml *nước* làm mẫu trắng. Độ hấp thụ của dung dịch thử không được nhỏ hơn 90,0 % độ hấp thụ của dung dịch đối chiếu.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,25 EU/mg (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm được dùng để pha thuốc tiêm mà không áp dụng các biện pháp loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

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. Nếu chế phẩm là vô khuẩn, bảo quản trong bao bì vô khuẩn, đảm bảo và kín.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm aminoglycosid; thuốc chống lao.

Chế phẩm

Bột pha tiêm.

BỘT PHA TIÊM STREPTOMYCIN

Bột pha tiêm streptomycin là bột vô khuẩn của streptomycin sulfat đóng trong lọ thủy tinh nút kín. Chỉ pha với “nước vô khuẩn để tiêm” ngay trước khi dùng.

Chế phẩm phải đạt các yêu cầu quy định trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng streptomycin, $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_{12}$, trong chế phẩm phải từ 95,0 % đến 115,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc gần như trắng.

Định tính

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

Bản mỏng: Trộn 0,3 g *carbomer* (TT) với 240 ml *nước*, để yên trong 1 h và thỉnh thoảng lắc nhẹ, điều chỉnh pH đến 7,0 bằng cách vừa thêm từ từ *dung dịch natri hydroxyd 2 M* (TT) vừa lắc, thêm 30 g *silica gel H* (TT), trộn đều để được hỗn dịch đồng nhất. Tráng bản mỏng dày 0,75 mm từ hỗn dịch thu được. Sấy bản mỏng ở 110 °C trong 1 h, để nguội và sử dụng ngay.

Dung môi khai triển: *Dung dịch kali dihydrophosphat 7 %*.

Thuốc thử hiện màu: Hỗn hợp đồng thể tích của *dung dịch 1,3-dihydroxynaphtalen 0,2 %* trong *ethanol 96 %* và *dung dịch acid sulfuric 46 %* (kl/tt).

Dung dịch thử: Pha một lượng bột chế phẩm trong *nước* để có nồng độ streptomycin khoảng 0,08 %.

Dung dịch đối chiếu (1): *Dung dịch streptomycin sulfat chuẩn 0,1 %*.