

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 thiamphenicol chuẩn. Sấy chế phẩm và chất chuẩn ở 100 °C đến 105 °C trong 2 h và chuẩn bị mẫu theo phương pháp viên nén (đĩa halid), dùng kali bromid tinh khiết IR (TT).

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Methanol - ethyl acetat (3 : 97).

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

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 0,1 g thiamphenicol chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 10 cm. Lấy bản mỏng ra 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 tương ứng về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Cho 50 mg chế phẩm vào chén nung sứ, thêm 0,5 g natri carbonat khan (TT). Đốt trên ngọn lửa trong 10 min. Để nguội. Hòa lẫn bằng 5 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT) và lọc. Thêm 1 ml nước vào 1 ml dịch lọc, dung dịch phải cho phản ứng định tính (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Giới hạn acid - kiềm

Lắc 0,1 g chế phẩm với 20 ml nước không có carbon dioxid (TT) và thêm 0,1 ml dung dịch xanh bromothymol (TT). Lượng dung dịch acid hydrocloric 0,02 N (CĐ) hoặc dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ) cần để chuyển màu của chỉ thị không được quá 0,1 ml.

Góc quay cực riêng

Từ -21° đến -24°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4) Hòa tan 1,25 g chế phẩm trong dimethylformamid (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Điểm chảy

Từ 163 °C đến 167 °C (Phụ lục 6.7).

Độ hấp thụ ánh sáng

Dung dịch thử (1): Hòa tan 20 mg chế phẩm trong nước, đun nóng đến khoảng 40 °C, pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml với nước.

Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thử (1) ở khoảng bước sóng từ 240 nm đến 300 nm, dung dịch có 2 cực đại hấp thụ, ở bước sóng 266 nm và 273 nm. Độ hấp thụ riêng ở các bước sóng cực đại này lần lượt phải từ 25 đến 28 và từ 21,5 đến 23,5. Đo độ hấp thụ của dung dịch thử (2) ở khoảng bước sóng từ 200 nm đến 240 nm, dung dịch có cực đại hấp thụ ở bước sóng 224 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng cực đại hấp thụ này phải từ 370 đến 400.

Clorid

Không được quá 200 phần triệu (Phụ lục 9.4.5).

Lắc 0,5 g chế phẩm với 30 ml nước trong 5 min và lọc.

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3.

Dùng 1 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).

Tro sulfat

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

Dùng 2,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 30 ml ethanol 96 % (TT), thêm 20 ml dung dịch kali hydroxyd 50 % (TT), lắc đều và đun hồi lưu trong 4 h. Làm lạnh, thêm 100 ml nước, trung hòa bằng dung dịch acid nitric 2 M (TT) và thêm dư 5 ml acid. Chuẩn độ bằng dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ). Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), sử dụng điện cực chỉ thị bạc và điện cực so sánh thủy ngân sulfat hoặc điện cực thích hợp khác. Tiến hành mẫu trắng trong cùng điều kiện.

1 ml dung dịch bạc nitrat 0,1 N (CĐ) tương đương với 17,81 mg C₁₂H₁₅Cl₂NO₅S.

Bảo quản

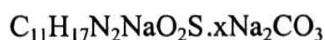
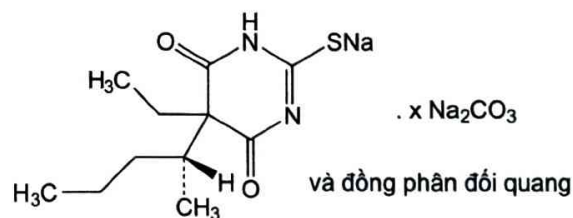
Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm cloramphenicol.

THIOPENTAL NATRI

Thiopental natri và natri carbonat



P.t.l: 264,3

Thiopental natri là hỗn hợp của natri 5-ethyl-5-[(1RS)-1-methylbutyl]-4,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-thiolat và natri carbonat khan, phải chứa từ 84,0 % đến 87,0 % C₁₁H₁₈N₂O₂S và từ 10,2 % đến 11,2 % Na, cả hai đều tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột trắng hơi vàng, hút ẩm. Dễ tan trong nước, tan một phần trong ethanol khan.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, B, E.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phở hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của cấn thu được ở phép thử B phải phù hợp với phở hấp thụ hồng ngoại của thiopental chuẩn.

B. Acid hóa 10 ml dung dịch S (xem Độ trong và màu sắc của dung dịch) bằng *dung dịch acid hydrochloric loãng (TT)*, dung dịch sủi bọt. Lắc dung dịch thu được với 20 ml *1,1-dimethylethyl methyl ether (TT)*. Tách lấy lớp ether, rửa với 10 ml *nước*, làm khan bằng *natri sulfat khan (TT)*, lọc. Làm bay hơi dịch lọc đến khô và sấy cấn ở 100 °C đến 105 °C. Xác định điểm chảy (Phụ lục 6.7) của cấn. Trộn đồng lượng cấn này với thiopental chuẩn và xác định điểm chảy của hỗn hợp. Điểm chảy của cấn và của hỗn hợp phải khoảng 160 °C. Sự khác biệt về điểm chảy của 2 mẫu trên không được quá 2 °C.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Amoniac - ethanol 96 % - methylen clorid (5 : 15 : 80). Dùng lớp dưới.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,1 g chế phẩm (dùng cấn thu được ở Định tính B) trong *nước* và pha loãng thành 100 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 85 mg thiopental chuẩn trong 10 ml *dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT)* và pha loãng thành 100 ml bằng *nước*.

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 3/4 chiều dài bản mỏng. Quan sát ngay bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương tự về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

D. Chế phẩm phải cho phản ứng đặc trưng của barbiturat có hydro ở nhóm NH không bị thay thế (Phụ lục 8.1).

E. 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 dioxyd (TT)* và pha loãng thành 50 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và màu không được đậm hơn màu mẫu VL₃ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng.

Pha động: Acetonitril (TT₁) - dung dịch acid phosphoric 1 g/l (35 : 65).

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 2 mg thiopental chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B, C và D) trong pha động và pha loãng thành 2,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 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 225 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của thiopental.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo thiopental chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B, C và D) và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A, B, C và D.

Thời gian lưu tương đối so với thiopental (thời gian lưu khoảng 20 min): Tạp chất A khoảng 0,3; tạp chất B khoảng 0,4; tạp chất C khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,3.

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 B ít nhất là 1,5 và độ phân giải giữa pic của tạp chất C và pic thiopental ít nhất là 1,5.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng nhân diện tích pic của tạp chất B với hệ số hiệu chỉnh là 1,5.

Tạp chất C: Diện tích pic tạp chất C không được lớn hơn 6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (3,0 %).

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,0 %).

Tạp chất D: Diện tích pic tạp chất D không được lớn hơn 0,6 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,3 %).

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 0,2 lần 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 10 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (5,0 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: 5-[(1RS)-1-methylbutyl]-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4,6(1H,5H)-dion.

Tạp chất B: 5-ethyl-5-[(1RS)-1-methylbutyl]pyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion.

Tạp chất C: 5-ethyl-5-(1-ethylpropyl)-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4,6(1H,5H)-dion.

Tạp chất D: Hỗn hợp của acid (2RS,3RS)-2-(carbamothioylcarbamoyl)-2-ethyl-3-methylhexanoic và acid (2RS,3SR)-2-(carbamothioylcarbamoyl)-2-ethyl-3-methylhexanoic.

Clorid

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

Thêm 35 ml nước và 10 ml dung dịch acid nitric 2 M (TT) vào 5 ml dung dịch S. Lắc với 1,1-dimethylethyl methyl ether (TT) 3 lần, mỗi lần 25 ml. Bỏ lớp phía trên, đun trên cách thủy lớp nước để loại hoàn toàn dung môi hữu cơ. Dùng 15 ml lớp nước thu được để thử.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 2,5 % (Phụ lục 9.6).

(0,50 g; chân không; 100 °C; 4 h).

Định lượng

Natri: Hòa tan 0,400 g chế phẩm trong 30 ml nước. Dùng 0,1 ml dung dịch đỏ methyl (TT) làm chỉ thị, chuẩn độ bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ) đến khi màu của dung dịch chuyển sang đỏ. Đun sôi nhẹ 2 min, để nguội, nếu cần thì tiếp tục chuẩn độ bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ) đến màu đỏ như cũ.

1 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 N (CĐ) tương đương với 2,299 mg Na.

Thiopental: Hòa tan 0,150 g chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 2 ml dung dịch acid sulfuric 1 M (TT) rồi chiết với cloroform (TT) 4 lần, mỗi lần 10 ml. Gộp các dịch chiết cloroform lại, lọc và làm bay hơi dịch lọc đến khô trên cách thủy. Hòa tan cân trong 30 ml dimethylformamid (TT) đã được trung hòa trước, thêm 0,1 ml dung dịch xanh thymol 0,2 % trong methanol (TT). Chuẩn độ ngay bằng dung dịch lithi methoxyd 0,1 M (CĐ) đến khi dung dịch chuyển sang màu xanh lam, tránh để dung dịch tiếp xúc với carbon dioxyd của không khí trong suốt quá trình định lượng.

1 ml dung dịch lithi methoxyd 0,1 M (CĐ) tương đương với 24,23 mg C₁₁H₁₈N₂O₂S.

Bảo quản

Trong bao bì kín và tránh ánh sáng.

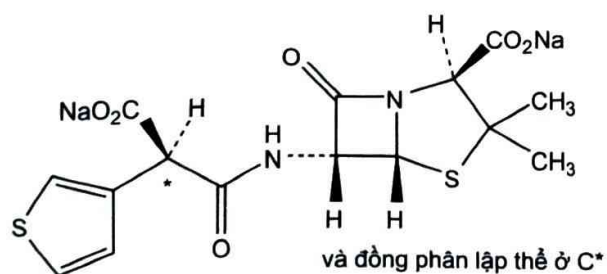
Loại thuốc

Gây mê.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

TICARCILIN NATRI



P.t.l: 428,4

Ticarcilin natri là dinatri (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*RS*)-2-carboxylato-2-(thiophen-3-yl)acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat, phải chứa từ 89,0 % đến 102,0 % C₁₅H₁₄N₂Na₂O₆S₂, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột màu trắng hoặc hơi vàng, hút ẩm. Dễ tan trong nước, tan trong methanol.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D, E.

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 ticarcilin mononatri chuẩn.

Chuẩn bị mẫu thử: Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 1 ml nước, thêm 0,1 ml dung dịch acid hydrochloric 25 % (TT), lắc và để yên trong nước đá trong 10 min. Lọc lấy tủa và rửa tủa với 2 ml nước. Hòa tan tủa trong hỗn hợp nước - acetone (1 : 9). Bốc hơi dung môi đến gần khô, sấy cân ở 60 °C trong 30 min.

Chuẩn bị mẫu chuẩn: Dùng ticarcilin mononatri chuẩn và xử lý tương tự mẫu thử.

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

Bản mỏng: Bản mỏng silica gel silan hóa.

Dung môi khai triển: Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 % (10 : 90), được điều chỉnh đến pH 5,0 bằng acid acetic băng (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg ticarcilin mononatri chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg carbenicilin natri chuẩn và 25 mg ticarcilin mononatri chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 5 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 12 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô trong luồng không khí nóng và đặt vào bình bão hòa hơi iod. 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 (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách riêng biệt.

C. Cho khoảng 2 mg chế phẩm vào một ống nghiệm dài khoảng 15 cm và đường kính khoảng 15 mm. Làm ẩm với 0,05 ml nước và thêm 2 ml dung dịch formaldehyd trong acid sulfuric (TT). Lắc tròn ống nghiệm để trộn đều, dung dịch có màu nâu. Đặt ống nghiệm vào trong cách thủy 1 min, xuất hiện màu nâu đỏ thẫm.

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

E. Chế phẩm phải đáp ứng yêu cầu của phép thử Góc quay cực riêng.