

THUỐC NHỎ MẮT NEOMYCIN

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Cách tiến hành: Chấm 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* (CD) và khoảng 0,5 mg *đỏ tía phthalein* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch Trilon B 0,1 M* (CD), 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* (CD) 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

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 dùng tại 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: Chấm 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.

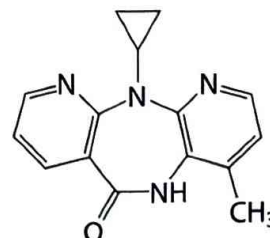
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm aminoglycosid.

Hàm lượng thường dùng

17.000 IU/10 ml, 34.000 IU/10 ml.

NEVIRAPIN



$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$

P.t.l: 266,3

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$

P.t.l: 275,3

Nevirapin là 11-cyclopropyl-5,11-dihydro-4-methyl-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on, ở dạng khan hoặc ngậm 1/2 phân tử nước, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{15}H_{14}N_4O$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc gần như trắng. Hơi tan hoặc khó tan trong methylen clorid, khó tan trong ethanol 96 % và methanol, thực tế không tan trong nước.

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. Chú ý không sấy mẫu.

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

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm pH 5,0: Hòa tan 2,9 g amoni dihydrophosphat (TT) trong 800 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT) và pha loãng thành 1000 ml bằng nước.

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm pH 5,0 (1 : 4).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,24 mg/ml chế phẩm được chuẩn bị như sau: Cân một lượng chế phẩm vào bình định mức thích hợp, thêm acetonitril (TT) khoảng 4 % thể tích bình và pha động khoảng 80 % thể tích bình. Siêu âm ít nhất 15 min, để nguội về nhiệt độ phòng và thêm pha động đến vạch.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,24 mg/ml nevirapin khan chuẩn được chuẩn bị như sau: Hòa tan một lượng nevirapin khan chuẩn trong hỗn hợp acetonitril - pha động (1 : 20) vào bình định mức thích hợp (thể tích hỗn hợp bằng khoảng 4/5 thể tích bình định mức sử dụng). Siêu âm ít nhất 15 min, để nguội về nhiệt độ phòng và thêm pha động đến vạch. Sử dụng dung dịch này trong vòng 78 h sau khi pha.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 0,24 mg/ml tạp chất A chuẩn của nevirapin được chuẩn bị như sau: Hòa tan một lượng tạp chất A chuẩn của nevirapin trong hỗn hợp acetonitril - pha động (1 : 3) vào bình định mức thích hợp (thể tích hỗn hợp bằng khoảng 4/5 thể tích bình định mức sử dụng). Siêu âm ít nhất 15 min, để nguội về nhiệt độ phòng và thêm pha động đến vạch.

Dung dịch đối chiếu (3): Dung dịch chứa 0,06 mg/ml tạp chất B chuẩn của nevirapin được chuẩn bị như sau: Hòa tan một lượng tạp chất B chuẩn của nevirapin trong hỗn hợp acetonitril - pha động (10 : 22) vào bình định mức thích hợp (thể tích hỗn hợp bằng khoảng 4/5 thể tích bình định mức sử dụng). Siêu âm ít nhất 30 min, để nguội về nhiệt độ phòng và thêm pha động đến vạch.

Dung dịch đối chiếu (4): Dung dịch chứa 0,03 mg/ml nevirapin khan chuẩn, 0,03 mg/ml tạp chất A chuẩn của

nevirapin và 0,015 mg/ml tạp chất B chuẩn của nevirapin trong pha động được pha loãng từ các dung dịch đối chiếu (1), (2) và (3). Sử dụng dung dịch này trong vòng 78 h sau khi pha.

Dung dịch đối chiếu (5): Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,2 µg/ml nevirapin khan chuẩn.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là silica gel hình cầu được gắn với các nhóm alkyl amid và được khóa đầu (end-capped) (5 µm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

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

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 25 µl với dung dịch đối chiếu (4) và 50 µl với các dung dịch khác.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (4) và (5).

Tiến hành sắc ký ít nhất 80 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic nevirapin không nhỏ hơn 5,0; độ phân giải giữa pic nevirapin và pic tạp chất A không nhỏ hơn 7,4. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5), độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic nevirapin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 5,0 %.

Thời gian lưu tương đối của các tạp chất được trình bày trong Bảng 1.

Để tính hàm lượng, chia diện tích pic của các tạp chất cho hệ số đáp ứng tương đối (F) được trình bày trong Bảng 1.

Tính hàm lượng phần trăm của mỗi tạp chất trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic nevirapin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5) và nồng độ của nevirapin khan trong dung dịch đối chiếu (5)

Giới hạn: Xem Bảng 1.

Bảng 1

Tên chất	Thời gian lưu tương đối	Hệ số đáp ứng tương đối (F)	Giới hạn (%)
Tạp chất B của nevirapin	0,7	1,3	0,2
Nevirapin	1,0	1,0	—
Tạp chất A của nevirapin	1,5	1,0	0,2
Tạp chất C của nevirapin	2,8	1,0	0,2
Tạp đơn khác	—	1,0	0,1
Tổng các tạp chất	—	—	0,6

Ghi chú:

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

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

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

Nước (Phụ lục 10.3).

Không được quá 0,2 % với dạng khan.

Từ 3,1 % đến 3,9 % với dạng ngâm 1/2 phân tử nước.

Tro 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). Dung dịch đối chiếu (1), (2), (3) và (4), dung dịch thử, dung dịch đệm và pha động, điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan trừ thời gian tiến hành và thể tích tiêm.

Dung dịch chuẩn: Pha loãng dung dịch đối chiếu (1) bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,03 mg/ml nevirapin khan chuẩn. Sử dụng dung dịch này trong vòng 78 h sau khi pha.

Dung dịch thử định lượng: Pha loãng dung dịch thử (ở phần Tạp chất liên quan) bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,03 mg/ml nevirapin khan.

Thể tích tiêm: 25 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký dung dịch thử định lượng, dung dịch đối chiếu (4) và dung dịch chuẩn.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic nevirapin không nhỏ hơn 5,0 và độ phân giải giữa pic nevirapin và pic tạp chất A không nhỏ hơn 7,4. Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic nevirapin thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm nevirapin, $C_{15}H_{14}N_4O$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic nevirapin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử định lượng và hàm lượng $C_{15}H_{14}N_4O$ của nevirapin khan chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nhiệt độ phòng.

Loại thuốc

Kháng retrovirus (thuốc ức chế enzym phiên mã ngược, không thuộc nhóm nucleosid).

Chế phẩm

Viên nén, nang, hỗn dịch uống.

VIÊN NÉN NEVIRAPIN

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 tử 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 quy 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. Đo 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 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 hoặc bằng 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 $3,0 \pm 0,05$ 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