

THUỐC TIÊM GENTAMICIN

Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic của gentamicin C_{2a} và C_2 không nhỏ hơn 1,3.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, tính tỷ lệ các thành phần C_1 , C_{1a} , C_{2a} và C_2 trong chế phẩm thử bằng phương pháp chuẩn hóa diện tích pic (xem mục Thành phần gentamicin trong chuyên luận Gentamicin sulfat).

Các tỷ lệ phải nằm trong giới hạn sau:

Gentamicin C_1 : 25,0 % đến 50,0 %.

Gentamicin C_{1a} : 10,0 % đến 35,0 %.

Gentamicin $C_2 + C_{2a}$: 25,0 % đến 55,0 %.

Định lượng

Theo phương pháp “Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật” (Phụ lục 13.9).

Tính hàm lượng gentamicin trong thuốc nhỏ mắt, 1 mg gentamicin base tương ứng với 1000 UI.

Bảo quản

Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

0,3 %.

THUỐC TIÊM GENTAMICIN

Thuốc tiêm gentamicin là dung dịch vô khuẩn chứa gentamicin sulfat trong nước để pha thuốc tiêm.

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

Hàm lượng gentamicin, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

pH

3,0 đến 5,5 (Phụ lục 6.2).

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi: Sau khi lắc đều và để tách lớp, lấy lớp dưới của hỗn hợp đồng thể tích amoniac - cloroform - methanol.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg gentamicin sulfat chuẩn trong 10 ml nước.

Dung dịch thử: Pha loãng chế phẩm với nước để được dung dịch chứa khoảng 1 mg gentamicin sulfat trong 1 ml.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 20 μ l mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Sau khi triển khai dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy ra để khô ngoài không khí. Phát hiện vết trong hơi iod hoặc phun dung dịch ninhydrin trong ethanol (TT)

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

và sấy bản mỏng ở 105 °C trong 5 min. Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có ba vết chính có cùng giá trị R_f và màu sắc với ba vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

B. Trong mục Thành phần của gentamicin sulfat, thời gian lưu của 4 pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử phải tương đương với thời gian lưu của 4 pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu.

Thành phần của gentamicin sulfat

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Pha dung dịch natri heptansulfonat monohydrat 0,025 M trong hỗn hợp: Methanol - nước - acid acetic băng (70 : 25 : 5).

Dung dịch chuẩn: Thêm 5 ml methanol (TT) vào 10 ml dung dịch gentamicin sulfat chuẩn có nồng độ 0,065 %, lắc đều và thêm 4 ml thuốc thử phthalaldehyd (TT), lắc đều và thêm methanol (TT) vừa đủ 25 ml. Đun trong cách thủy ở 60 °C, trong 15 min, để nguội. Nếu dung dịch không dùng ngay, để lạnh ở 0 °C và sử dụng trong vòng 4 h.

Dung dịch thử: Cũng chuẩn bị như trên nhưng thay 10 ml dung dịch gentamicin sulfat chuẩn bằng 10 ml dung dịch thử có nồng độ khoảng 0,045 % gentamicin.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm đến 12,5 cm $\times$ 4,6 mm đến 5 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m) (cột ODS Hypersil là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 330 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, thời gian lưu của gentamicin C_2 từ 10 đến 20 min và các pic được tách hoàn toàn với các thời gian lưu tương đối (so với gentamicin C_2 : 1,00) như sau: Thuốc thử: 0,13; gentamicin C_1 : 0,27; gentamicin C_{1a} : 0,65; gentamicin C_{2a} : 0,85.

Phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa các pic của gentamicin C_{2a} và C_2 không nhỏ hơn 1,3.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, tính tỷ lệ các thành phần C_1 , C_{1a} , C_{2a} , C_2 trong chế phẩm thử bằng phương pháp chuẩn hóa diện tích pic (xem ở mục Thành phần gentamicin trong chuyên luận Gentamicin sulfat).

Các tỷ lệ phải nằm trong giới hạn sau:

Gentamicin C_1 : 25,0 % đến 50,0 %.

Gentamicin C_{1a} : 10,0 % đến 35,0 %.

Gentamicin $C_2 + C_{2a}$: 25,0 % đến 55,0 %.

Nội độc tố vi khuẩn

Tiến hành theo chuyên luận “Phép thử nội độc tố vi khuẩn” (Phụ lục 13.2).

Pha loãng dung dịch tiêm nếu cần thiết với nước BET để có nồng độ tương đương khoảng 10 mg gentamicin/ml (Dung dịch A). Giới hạn nồng độ nội độc tố vi khuẩn của dung dịch A là 16,7 EU trong 1 ml. Tiến hành phép thử sử dụng giá trị pha loãng cực đại của dung dịch A được tính từ độ nhạy của thuốc thử lysat dùng trong phép thử.

Định lượng

Tiến hành theo chuyên luận “Xác định hoạt lực thuốc kháng sinh bằng phương pháp thử vi sinh vật” (Phụ lục 13.9).

Hoạt lực lý thuyết của gentamicin là 1000 đơn vị (IU) trong 1 mg.

Bảo quản

Đề ở nơi mát, không quá 25 °C.

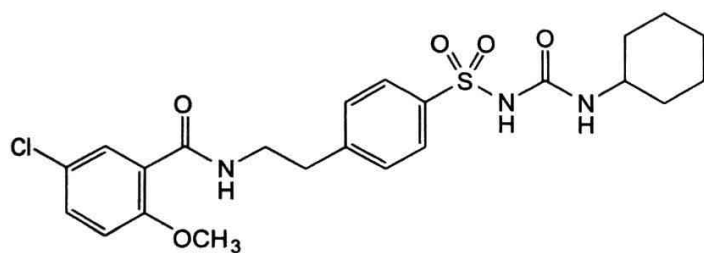
Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

80 mg/2 ml; 40 mg/1 ml và 40 mg/2 ml.

GLIBENCLAMID



$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$

P.t.l: 494,0

Glibenclamid là 1-[[4-[2-[(5-cloro-2-methoxybenzoyl)amino]ethyl]phenyl]sulfonyl]-3-cyclohexylure, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình, màu trắng hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, hơi tan trong methylen clorid, khó tan trong ethanol 96 % và methanol.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D, E.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của glibenclamid chuẩn. Nếu phổ thu được của mẫu chuẩn và mẫu thử khác nhau thì làm ẩm riêng biệt chế phẩm và chất chuẩn với methanol (TT), nghiền nhỏ, sấy khô ở 100 °C đến 105 °C và đo lại phổ hồng ngoại.

B. Điểm chảy: Từ 169 °C đến 174 °C (Phụ lục 6.7).

C. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong methanol (TT), nếu cần lắc siêu âm, và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Lấy 10,0 ml dung dịch này thêm 1,0 ml dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với methanol (TT). Đo phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ 230 nm đến 350 nm. Phổ thu được có cực đại ở các bước sóng 300 nm và 275 nm và giá trị A (1 %, 1 cm) tương ứng lần lượt là 61 đến 65 và 27 đến 32.

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

Bản mỏng: Silica gel GF₂₅₄.

Dung môi khai triển: Ethanol 96 % - acid acetic băng - cyclohexan - methylen clorid (5 : 5 : 45 : 45).

Dung dịch thử: Hòa tan 10 mg chế phẩm trong hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và methylen clorid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 10 mg glibenclamid chuẩn trong hỗn hợp đồng thể tích methanol (TT) và methylen clorid (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng hỗn hợp dung môi.

Cảnh tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 1/2 chiều dài bản mỏng. Để bản mỏng khô ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí và kích thước với vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

E. Hòa tan 20 mg chế phẩm trong 2 ml acid sulfuric (TT). Dung dịch không màu và có huỳnh quang xanh lam dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Thêm 0,1 g cloral hydrat (TT) vào dung dịch, lắc cho tan. Sau khoảng 5 min, dung dịch có màu vàng đậm và sau khoảng 20 min màu nâu nhẹ xuất hiện.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng hoặc bảo quản ở 5 °C trong vòng không quá 40 h.

Pha động A: Trộn 20 ml dung dịch triethylamin (TT₂) 10 % đã được điều chỉnh đến pH 3,0 bằng acid phosphoric (TT) và 50 ml acetonitril (TT), pha loãng thành 1000 ml với nước.

Pha động B: Pha động A - nước - acetonitril (20 : 65 : 915).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong methanol (TT), siêu âm nếu cần và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 3,0 mg tạp chất A chuẩn của glibenclamid và 3,0 mg tạp chất B chuẩn của glibenclamid trong methanol (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml với methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml với methanol (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 12,5 mg glibenclamid chuẩn dùng để định tính pic (chứa tạp chất C) trong methanol (TT), siêu âm nếu cần và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh base-deactivated end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (3 µm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.