

Chất tan trong nước lạnh

Phân tán 1,000 - 3,000 g chế phẩm vào 100 ml nước ở nhiệt độ $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$ trong một cốc có mỏ bằng cách vừa thêm vừa khuấy và tiếp tục khuấy trong 10 min. Chuyển 35 ml dịch phân tán thu được vào một ống ly tâm và ly tâm với lực ly tâm tương đối là 3000 trong 15 min. Chuyển 25 ml lớp dịch lỏng ở trên vào một chén nung đã được sấy khô ở $(120 \pm 2)^\circ\text{C}$ trong 4 h và cân với độ chính xác tới 0,1 mg. Bay hơi trên cách thủy tới khô và sấy ở $(120 \pm 2)^\circ\text{C}$ trong 4 h. Để nguội trong bình hút ẩm và cân lại.

Xác định lượng chất tan trong nước (tính theo phần trăm) theo công thức sau:

$$\{(B-A) \times (100/25) \times 100\} / \{(S \times (100-C)/100)\}$$

Trong đó:

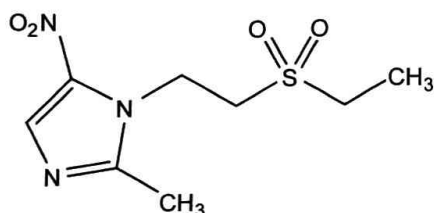
A là khối lượng ban đầu của chén nung (g);

B là khối lượng cuối của chén nung (g);

C là độ ẩm của chế phẩm (%);

S là khối lượng chế phẩm đem thử (g).

TINIDAZOL



$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$

P.t.l: 247,3

Tinidazol là 1-[2-(ethylsulfonyl)ethyl]-2-methyl-5-nitro-1H-imidazol, phải chứa từ 98,0% đến 101,0% $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh gần như trắng hoặc vàng nhạt, thực tế không tan trong nước, tan trong aceton và trong methylen clorid, hơi tan trong methanol.

Định tính

Có thể chọn 1 trong 2 nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

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 tinidazol chuẩn.

B. Hòa tan 10,0 mg chế phẩm bằng *methanol* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml với *methanol* (TT). Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 350 nm có hấp thụ cực đại ở 310 nm. Độ hấp thụ riêng ở bước sóng cực đại từ 340 đến 360.

C. Điểm chảy của chế phẩm phải từ 125°C đến 128°C (Phụ lục 6.7).

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

Bản mỏng: *Silica gel GF₂₅₄*. Hoạt hóa ở 110°C trong 1 h và để nguội.

Dung môi khai triển: *Butanol - ethyl acetat* (25 : 75).

Dung dịch thử: Hòa tan 20 mg chế phẩm trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 20 mg tinidazol chuẩn trong *methanol* (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 2/3 chiều dài bản mỏng. Để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí và kích thước tương tự với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

E. Lấy khoảng 10 mg chế phẩm, thêm khoảng 10 mg bột *kẽm* (TT), 0,3 ml *acid hydrochloric* (TT) và 1 ml nước. Đun trong cách thủy 5 min rồi để nguội. Dung dịch cho phản ứng của amin thơm bậc nhất (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 1,0 g chế phẩm trong *aceton* (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không được có màu đậm hơn màu mẫu V_5 (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 trong điều kiện tránh ánh sáng.

Pha động: *Acetonitril - methanol - nước* (10 : 20 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 10,0 mg chế phẩm trong 10,0 ml *methanol* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động.

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

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg tạp chất A chuẩn của tinidazol và 5,0 mg tạp chất B chuẩn của tinidazol trong 10,0 ml *methanol* (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 50,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 3,0 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 320 nm.

Tốc độ dòng: 0,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl .

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của tinidazol.

Thời gian lưu tương đối so với tinidazol (thời gian lưu khoảng 6 min): Tạp chất A khoảng 0,6; tạp chất B khoảng 0,7.

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 2,0.

Giới hạn:

Tạp chất A, B: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,2 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính thu được 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 4 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,4 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 2-methyl-5-nitro-1H-imidazol.

Tạp chất B: 1-[2-(ethylsulphonyl)ethyl]-2-methyl-4-nitro-1H-imidazol.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành theo phương pháp 4. Dùng 2 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 0,5 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 105 °C).

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 25 ml acid acetic khan (TT). Định lượng bằng dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD), xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD) tương đương với 24,73 mg $C_8H_{13}N_3O_4S$.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng nguyên sinh động vật, kháng sinh.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN TINIDAZOL

Là viên nén bao phim chứa tinidazol.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu của viên bao trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng tinidazol, $C_8H_{13}N_3O_4S$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Lấy một lượng bột viên tương đương 0,1 g tinidazol cho vào ống nghiệm, đốt nóng nhẹ tạo khí sulfur dioxide có mùi hắc và làm đen giấy lọc tẩm dung dịch thủy ngân nitrat (TT).

B. Hòa tan một lượng bột viên tương đương 0,1 g tinidazol trong 5 ml dung dịch acid sulfuric 5 % (TT), lắc kỹ, lọc. Thêm vào dịch lọc 2 ml dung dịch bão hòa acid picric (TT), xuất hiện tủa màu vàng.

C. 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 tinidazol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giỏ quay.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Lấy chính xác 2 ml dịch lọc cho vào bình định mức 100 ml, thêm nước đến định mức, lắc đều. Pha dung dịch tinidazol chuẩn như sau: Hòa tan 30,0 mg tinidazol chuẩn trong vừa đủ 50 ml môi trường hòa tan và pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 100 ml bằng nước. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của các dung dịch ở bước sóng 317 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng hỗn hợp môi trường hòa tan - nước (1 : 50) làm mẫu trắng.

Tính lượng tinidazol, $C_8H_{13}N_3O_4S$, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_8H_{13}N_3O_4S$ của tinidazol chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng tinidazol, $C_8H_{13}N_3O_4S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

Định lượng

Pha động: Methanol - dung dịch kali dihydrophosphat (20 : 80).

Dung dịch kali dihydrophosphat: Hòa tan 6,80 g kali dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 3,5 bằng acid phosphoric (TT).

Dung dịch chuẩn: Dung dịch tinidazol chuẩn có nồng độ 120 µg/ml trong pha động.

Dung dịch thử: Cân 10 viên, loại bỏ lớp bao (nếu cần) và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 120 mg tinidazol vào bình định mức 100 ml, thêm pha động vào và lắc để hòa tan, thêm pha động đến định mức, lắc đều, lọc. Lấy chính xác 5 ml dịch lọc cho vào bình định mức 50 ml, thêm pha động đến định mức, lắc đều.