

Tạp chất liên quan

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

Pha động: Acetonitril - dung dịch đệm pH 2,2 có chứa natri perchlorat 0,93 % (30 : 70).

Dung môi hòa mẫu: Hỗn hợp acetonitril - nước (3 : 7).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong dung môi hòa mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg spiramycin chuẩn trong dung môi hòa mẫu và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng dung môi hòa mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng dung môi hòa mẫu.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 5 mg spiramycin chuẩn trong 25 ml pha động, sau đó đun nóng trong cách thủy ở 60 °C trong 30 min.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 µm), diện tích bề mặt riêng 350 m²/g và khoảng cách giữa các hạt là 0,01 µm.

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 232 nm.

Tốc độ dòng: 0,8 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

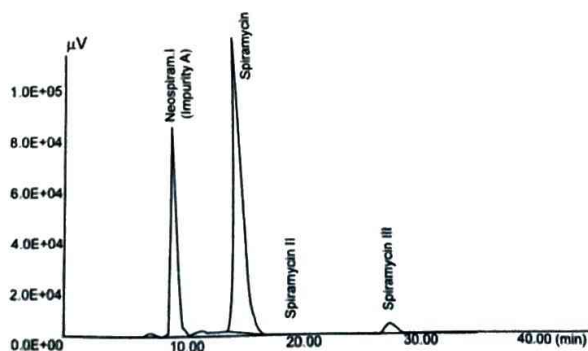
Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch đối chiếu (2). Điều chỉnh độ nhạy của hệ thống sao cho chiều cao của pic chính trong sắc ký đồ ít nhất bằng 50 % thang đo.

Tiêm dung dịch đối chiếu (3) và dung dịch đối chiếu (4). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) không có pic nào có thời gian lưu tương đối so với pic spiramycin I là khoảng 1,1 và trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic tạp chất A (neospiramycin I) (được rửa giải đầu tiên) và spiramycin I (rửa giải trong khoảng 13 min đến 17 min) ít nhất là 6,3. Nếu cần thiết, điều chỉnh nồng độ acetonitril trong pha động (tăng nồng độ này để giảm thời gian lưu hoặc giảm nồng độ này để tăng thời gian lưu).

Tiêm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2). Ghi lại sắc ký đồ của dung dịch thử trong một khoảng thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của spiramycin I.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử:



Hình 1: Sắc ký đồ của spiramycin

Diện tích của bất kỳ pic nào ngoài các pic của spiramycin I, II, III, không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (2 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích pic chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2).

Kim loại nặng

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

Lấy 1,0 g chế phẩm thử theo phương pháp 6. 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 3,5 % (Phụ lục 9.6).

(0,500 g; 80 °C; áp suất không quá 670 Pa; phosphor pentoxyd; 6 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.8, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

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

Dùng phương pháp khuếch tán;

Chủng chỉ thị: *Bacillus subtilis* ATCC 6633;

Dung môi: methanol (TT);

Chất hòa loãng: dung dịch đệm số 2;

Môi trường: môi trường số 1 được điều chỉnh đến pH 8,0 ± 0,1;

Khoảng nồng độ của dung dịch đem thử: 40 IU/ml đến 160 IU/ml;

Nhiệt độ ủ: 32 °C đến 35 °C.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm

Viên nén.

VIÊN NÉN SPIRAMYCIN

Là viên nén bao phim chứa spiramycin.

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

Hàm lượng spiramycin, phải từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

A. Hòa một lượng bột viên đã nghiền mịn chứa khoảng 400.000 IU spiramycin trong 100 ml methanol (TT), lọc.

Hút 1 ml dịch lọc pha loãng thành 100 ml bằng *methanol* (TT). Phổ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở dải sóng từ 220 nm đến 350 nm có cực đại hấp thụ tại bước sóng 232 nm.

B. Hòa một lượng bột viên đã nghiền mịn tương ứng với khoảng 2.000.000 IU spiramycin trong 10 ml *dung dịch acid sulfuric 0,05 M* (TT), thêm 25 ml *nước*, lắc đều và lọc. Điều chỉnh dịch lọc đến pH 8 bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 M* (TT) và pha loãng với *nước* thành 50 ml. Thêm vào 5 ml dung dịch này 2 ml hỗn hợp *nước - acid sulfuric* (1 : 2), xuất hiện màu nâu.

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Isopropanol - dung dịch amoni acetat 15 % đã điều chỉnh về pH 9,6 bằng dung dịch natri hydroxyd 40 % - ethyl acetat (4 : 8 : 9). Trộn đều hỗn hợp, để yên tách lớp và sử dụng lớp trên.

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương ứng với 160.000 IU spiramycin với 10 ml methanol (TT), lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch 0,4 % spiramycin chuẩn trong methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch 0,4 % erythromycin A chuẩn trong methanol (TT).

Cách tiến hành:

Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản mỏng ra, để khô tự nhiên ở nhiệt độ phòng. Sau đó phun lên bản mỏng *dung dịch anisaldehyd trong ethanol* (TT), sấy bản mỏng ở 110 °C trong 5 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, kích thước và phải khác với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Định lượng

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với 400.000 IU spiramycin vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml *methanol* (TT), lắc siêu âm 15 min, để nguội đến nhiệt độ phòng, thêm *methanol* (TT) vừa đủ đến vạch, lắc đều, ly tâm lấy dịch trong.

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

Bảo quản

Trong bao bì kín, bảo quản nơi thoáng mát, tránh ánh sáng.

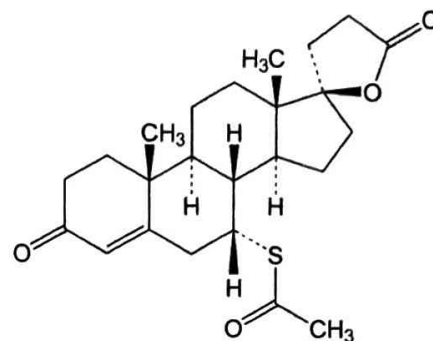
Loại thuốc

Thuốc kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

375.000 IU; 1.500.000 IU; 3.000.000 IU.

SPIRONOLACTON



$C_{24}H_{32}O_4S$

P.t.l: 416,6

Spironolacton là (2'R)-7α-(acetylsulfany)-3',4'-dihydro-5'H-spiro[androst-4-en-17,2'-furan]-3,5'-dion phải chứa từ 97,5 % đến 102,0 % $C_{24}H_{32}O_4S$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột đa hình màu trắng hay màu trắng hơi vàng. Thực tế không tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của spironolacton chuẩn. Nếu phổ hồng ngoại ở trạng thái rắn của mẫu thử và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ chế phẩm và chuẩn trong một thể tích tối thiểu *methanol* (TT), bốc hơi tới gần rồi tiến hành ghi lại phổ mới của cần.

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

Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Nước - cyclohexan - ethyl acetat (1 : 24 : 75).

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

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

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 3/4 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 tương ứng về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Thêm 2 ml dung dịch *acid sulfuric* (TT) 50 % (tt/tt) vào 10 mg chế phẩm và lắc, thu được dung dịch có màu cam với huỳnh quang xanh lục ánh vàng rõ. Đun nóng nhẹ dung dịch, màu chuyển thành đỏ đậm và khí hydro sulfid bay lên làm đen *giấy tẩm chì acetat* (TT). Thêm 10 ml *nước*, dung dịch chuyển màu vàng lục và vẫn đục hoặc xuất hiện tủa.