

VIÊN NÉN COTRIMOXAZOL

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,04 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,02 %) và bỏ qua pic tạp chất B (thời gian lưu tương đối so với trimethoprim khoảng 1,3).

Ghi chú:

Tạp chất A: *N*-methyl-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Tạp chất B: (2,4-diaminopyrimidin-5-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanon.

Tạp chất C: (*RS*)-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanol.

Tạp chất D: 2-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin-4-ol.

Tạp chất E: 4-amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrimidin-2-ol.

Tạp chất F: 5-(3-bromo-4,5-dimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Tạp chất G: 5-(4-ethoxy-3,5-dimethoxybenzyl)pyrimidin-2,4-diamin.

Tạp chất H: Methyl 3,4,5-trimethoxybenzoat.

Tạp chất J: Acid 3,4,5-trimethoxybenzoic.

Tạp chất I: 3-(phenylamino)-2-(3,4,5-trimethoxybenzyl)prop-2-enitril.

Tạp chất K

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong 35,0 ml *dung dịch đệm citrat pH 5,0 (TT)*, thêm 10,0 ml *1,1-dimethylethyl methyl ether (TT)*, lắc kỹ và ly tâm 10 min. Dùng lớp trên.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 5,0 ml *acid hydrochloric (TT)* thành 50,0 ml bằng *nước*, thêm 12,5 mg *anilin (TT)* và lắc kỹ. Thêm 10,0 µl dung dịch thu được và 10,0 ml *1,1-dimethylethyl methyl ether (TT)* vào 35,0 ml bằng *dung dịch đệm citrat pH 5,0 (TT)*, lắc kỹ và ly tâm 10 min. Dùng lớp trên.

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy, kích thước (30 m × 0,53 mm) được phủ pha tĩnh là *poly(dimethyl)siloxan* (độ dày phim 3 µm).

Khí mang: *Heli* dùng cho sắc ký khí.

Tốc độ dòng: 12 ml/min.

Nhiệt độ: Cột 80 °C, buồng tiêm 230 °C, detector 270 °C.

Detector: Nitrogen-phosphor.

Thể tích tiêm: 3 µl.

Thời gian tiến hành sắc ký: 15 min.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ lệch chuẩn tương đối của 6 lần tiêm không được lớn hơn 5,0 %.

Giới hạn:

Tạp chất K: Diện tích pic tạp chất K không được lớn hơn diện tích pic tương ứng trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5 phần triệu).

Ghi chú:

Tạp chất K: Anilin.

Kim loại nặng

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

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

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

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 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 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan (TT)*. Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD)*. Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N (CD)* tương đương với 29,03 mg $C_{14}H_{18}N_4O_3$.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Chế phẩm

Viên nén, viên nén phối hợp với sulfamethoxazol.

VIÊN NÉN COTRIMOXAZOL

Viên nén cotrimoxazol là viên nén chứa trimethoprim và sulfamethoxazol theo tỷ lệ 1 : 5 theo khối lượng.

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 trimethoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Hàm lượng sulfamethoxazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, từ 93,0 % đến 107,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Cloroform - methanol - dimethyl formamid* (100 : 10 : 5).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột viên tương đương 0,4 g sulfamethoxazol với 20 ml *methanol (TT)* và lọc.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch sulfamethoxazol chuẩn 2 % trong *methanol (TT)*.

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai sắc ký, để khô bản mỏng ở nhiệt độ phòng và phun *thuốc thử kali iodobismuthat loãng (TT)*. Nếu chưa quan sát được các vết sắc ký, sấy bản mỏng ở 100 °C trong 5 đến 10 min. Trên sắc ký đồ, dung dịch thử cho hai vết chính, một vết tương ứng với vết

thu được từ dung dịch đối chiếu (1) và vết kia tương ứng với vết thu được từ dung dịch đối chiếu (2).

B. Trong phần Định lượng, hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của hai pic chính 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 hydrocloric 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ. Pha loãng dịch lọc thu được tới nồng độ thích hợp với pha động (nếu cần). Tiến hành định lượng trimethoprim và sulfamethoxazol hòa tan bằng phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3) với pha động, điều kiện sắc ký và dung dịch chuẩn như phần Định lượng.

Yêu cầu:

Không ít hơn 70 % (Q) lượng trimethoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Không ít hơn 70 % (Q) lượng sulfamethoxazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Trộn 1400 ml nước, 400 ml acetonitril (TT) và 2,0 ml triethylamin (TT) trong một bình dung tích 2000 ml. Để cân bằng ở nhiệt độ phòng, điều chỉnh đến pH $5,9 \pm 0,1$ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,2 M (TT) hoặc dung dịch acid acetic 1 % (TT), thêm nước vừa đủ 2000 ml, lắc đều.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng chính xác trimethoprim chuẩn và sulfamethoxazol chuẩn trong methanol (TT) để thu được dung dịch chuẩn gốc có nồng độ lần lượt là 0,32 mg/ml và 1,6 mg/ml. Pha loãng 5,0 ml dung dịch chuẩn gốc thành 50,0 ml bằng pha động, lắc đều để thu được dung dịch chuẩn có nồng độ trimethoprim và sulfamethoxazol lần lượt là 0,032 mg/ml và 0,16 mg/ml.

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 160 mg sulfamethoxazol vào bình định mức 100 ml. Thêm 50 ml methanol (TT), siêu âm khoảng 5 min. Để cân bằng ở nhiệt độ phòng, thêm methanol (TT) đến vạch, lắc đều, lọc. Hút 5,0 ml dịch lọc vào bình định mức 50 ml, thêm pha động đến vạch, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 μ m đến 10 μ m).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn, thứ tự rửa giải lần lượt là

trimethoprim rồi đến sulfamethoxazol; độ phân giải giữa trimethoprim và sulfamethoxazol không nhỏ hơn 5,0; hệ số đối xứng của các pic trimethoprim và sulfamethoxazol không lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic trimethoprim và sulfamethoxazol từ các lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng trimethoprim, $C_{14}H_{18}N_4O_3$ và sulfamethoxazol, $C_{10}H_{11}N_3O_3S$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{14}H_{18}N_4O_3$ của trimethoprim chuẩn và $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ của sulfamethoxazol chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

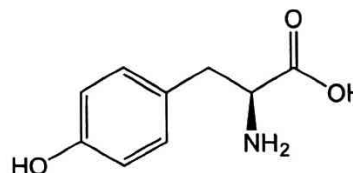
Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

80 mg trimethoprim và 400 mg sulfamethoxazol.

TYROSIN

L-Tyrosin



$C_9H_{11}NO_3$

P.t.l: 181,2

Tyrosin là acid (2S)-2-amino-3-(4-hydroxyphenyl)propanoic, phải chứa từ 98,5 % đến 101,5 % $C_9H_{11}NO_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hay gần như trắng, hoặc tinh thể không màu. Rất khó tan trong nước, không tan trong ethanol (96 %), tan trong dung dịch acid vô cơ loãng và trong dung dịch kiềm loãng.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của L-tyrosin chuẩn.

Góc quay cực riêng

-11,2° đến -9,8°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Dung dịch chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT) nồng độ 50 mg/ml. Đo ở 25 °C.

Tạp chất liên quan

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

Bản mỏng: Silica gel G.