

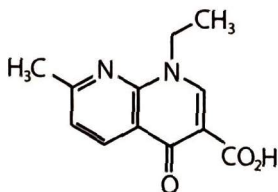
**Loại thuốc**

Vitamin.

**Hàm lượng thường dùng**

1 mg, 5 mg.

**ACID NALIDIXIC**



C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

P.t.l: 232,2

Acid nalidixic là acid 1-ethyl-7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxylic, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, tính theo chế phẩm đã làm khô.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu vàng nhạt hay gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, tan trong methylen clorid, khó tan trong aceton và ethanol 96 %, tan trong các dung dịch hydroxyd kiềm loãng.

Nóng chảy ở khoảng 230 °C.

**Định tính**

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

**Độ hấp thụ**

Hòa tan 1,50 g chế phẩm trong methylen clorid (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được đo ở bước sóng 420 nm không được lớn hơn 0,10.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động A:** Dung dịch chứa 0,2 g/l natri heptansulfonat monohydrat (TT) và 2,3 g/l amoni dihydrophosphat (TT), được điều chỉnh đến pH 2,5 bằng acid phosphoric (TT).

**Pha động B:** Acetonitril - methanol (10 : 90).

**Hỗn hợp dung môi:** Acetonitril - methanol (50 : 50).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 40,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 5,0 mg tạp chất C chuẩn của acid nalidixic trong hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Lấy 1,0 ml dung dịch thu được, thêm 10,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 50,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 10	80 → 70	20 → 30
10 - 20	70 → 65	30 → 35
20 - 35	65	35
35 - 45	65 → 30	35 → 70
45 - 62	30	70

Sử dụng sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic tạp chất C.

Thời gian lưu tương đối so với acid nalidixic (thời gian lưu khoảng 40 min): Tạp chất C khoảng 1,02.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic acid nalidixic và pic tạp chất C ít nhất là 2,0.

Tính hàm lượng phần trăm tạp chất C dựa vào nồng độ của tạp chất C trong dung dịch đối chiếu (2). Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất khác trừ tạp chất C dựa vào nồng độ của acid nalidixic trong dung dịch đối chiếu (1).

**Giới hạn:**

Tạp chất C: Không được quá 0,05 %.

Các tạp chất không xác định: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,05 %.

Tổng tất cả các tạp chất không được quá 0,3 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,03 %.

**Ghi chú:**

Tạp chất A: 6-methylpyridin-2-amin.

Tạp chất B: Ethyl 7-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carboxylat.

Tạp chất C: Diethyl (ethoxymethyliden)propanedioat.

Tạp chất D: 1,1'-oxydibenzen.

**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 10 ml methylen clorid (TT), thêm 30 ml 2-propanol (TT) và 10 ml nước không có carbon dioxyd (TT). Đậy kín cốc chuẩn độ và sục khí

*nitrogen (TT)* qua dung dịch trong suốt quá trình chuẩn độ. Giữ nhiệt độ của dung dịch này trong khoảng từ 15 °C đến 20 °C. Chuẩn độ bằng *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N trong ethanol (CD)*.

Xác định điểm kết thúc bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), dùng điện cực so sánh bạc-bạc clorid với một màng ngăn hình ống bao ngoài hoặc một đầu mao quản chứa đầy *dung dịch bão hòa lithi clorid trong ethanol* và một điện cực thủy tinh làm điện cực chỉ thị. 1 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,1 N trong ethanol (CD)* tương đương với 23,22 mg  $C_{12}H_{12}N_2O_3$ .

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm quinolon.

**Chế phẩm**

Viên nén, bột pha hỗn dịch uống.

**THUỐC TIÊM ADRENALIN**

**Thuốc tiêm epinephrin**

Là dung dịch vô khuẩn đẳng trương của adrenalin tartrat 0,18 % hoặc adrenalin 0,1% trong nước để pha thuốc tiêm. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền” (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng adrenalin**,  $C_9H_{13}NO_3$ , từ 0,09 g đến 0,11 g và không ít hơn 0,085 g L-adrenalin trong 100 ml chế phẩm.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu.

**Định tính**

A. 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 đối chiếu.

B. Lấy 10 ml chế phẩm, thêm 2 ml *dung dịch dinatri hydrophosphat 10 % (TT)*, thêm *dung dịch iod-iodid (TT)* vừa đủ để có màu nâu và thêm từng giọt *dung dịch natri thiosulfat 0,1 M (TT)* để loại bỏ lượng thừa iod, sẽ xuất hiện màu đỏ.

**pH**

Từ 2,8 đến 4,0 (Phụ lục 6.2).

**D-adrenalin**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch được chuẩn bị trong điều kiện tránh ánh sáng. Bảo quản và tiêm các dung dịch ở 4 °C.

**Pha động:** *Dung dịch kali clorid 0,2 M - acetoneitril - dung dịch kali clorid 0,2 M chứa 0,4 % (tt/tt) acid acetic băng (96 : 3 : 1)*.

**Dung dịch thử:** Pha loãng chế phẩm bằng pha động để được dung dịch chứa 0,005 % adrenalin.

**Dung dịch đối chiếu:** Pha loãng 3 thể tích dung dịch thử thành 20 thể tích bằng pha động.

**Dung dịch phân giải:** Dung dịch chứa 0,005 % ( $\pm$ ) adrenalin hydroclorid trong pha động.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm  $\times$  4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *dẫn xuất của  $\beta$ -cyclodextrin hydroxypropyl ether dùng cho sắc ký phân tách đồng phân đối quang (3  $\mu$ m)*.

Nhiệt độ cột: 10 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 0,7 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

**Cách tiến hành:**

Thời gian lưu tương đối so với L-adrenalin (thời gian lưu khoảng 13 min) của D-adrenalin khoảng 1,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, độ phân giải giữa 2 pic chính trên sắc ký đồ thu được ít nhất là 2,0.

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

**Giới hạn:** Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích của bất kì pic nào tương ứng với D-adrenalin không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (15 %).

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Các dung dịch được chuẩn bị trong điều kiện tránh ánh sáng.

**Dung dịch A:** Hòa tan 5 g *kali dihydrophosphat (TT)* và 2,6 g *natri octansulfonat (TT)* trong 1000 ml *nước*, điều chỉnh đến pH 2,8 bằng *acid phosphoric (TT)*.

**Dung dịch B:** *Acetonitril (TT<sub>1</sub>) - dung dịch A (13 : 87)*.

**Pha động A:** *Acetonitril (TT<sub>1</sub>) - dung dịch A (5 : 95)*.

**Pha động B:** *Acetonitril (TT<sub>1</sub>) - dung dịch A (45 : 55)*.

**Dung dịch thử:** Dung dịch chế phẩm.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Pha loãng 1 thể tích dung dịch thử thành 100 thể tích bằng dung dịch B.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Dung dịch chứa 0,0015 % adrenalin tartrat chuẩn và 0,0015 % noradrenalin tartrat (tạp chất B) chuẩn trong dung dịch B.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Dung dịch chứa 0,8 % adrenalin chuẩn có chứa tạp chất F trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*. Pha loãng 1 thể tích dung dịch này thành 10 thể tích bằng dung dịch B.

**Dung dịch đối chiếu (4):** Dung dịch chứa hỗn hợp tạp chất chuẩn của adrenalin (chứa tạp chất D và E) trong hỗn hợp dung môi *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M - dung dịch B (1 : 9)* (nồng độ khoảng 5  $\mu$ g/ml).

**Dung dịch đối chiếu (5):** Pha loãng 1 thể tích dung dịch đối chiếu (1) thành 10 thể tích bằng dung dịch B.