

Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Định lượng**

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 50 ml *acid acetic khan* (TT). Chuẩn độ bằng *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CE). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

1 ml *dung dịch acid perchloric 0,1 N* (CE) tương đương với 12,21 mg  $C_6H_6N_2O$ .

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Vitamin nhóm B.

**Chế phẩm**

Viên nén, thuốc tiêm.

**NANG NIFUROXAZID**

Là nang cứng chứa nifuroxazid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc nang” (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng nifuroxazid**,  $C_{12}H_9N_3O_5$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Định tính**

A. Cân chính xác một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với khoảng 80 mg nifuroxazid vào bình định mức 200 ml, thêm *methoxyethanol* (TT) đến định mức, lắc 90 min và lọc. Pha loãng 2,0 ml dịch lọc thành 200,0 ml bằng *methanol* (TT). Đo phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng bước sóng từ 220 nm đến 420 nm, dung dịch thu được phải cho 2 cực đại hấp thụ ở bước sóng  $287\text{ nm} \pm 2\text{ nm}$ ,  $367\text{ nm} \pm 2\text{ nm}$  và một cực tiểu hấp thụ ở bước sóng  $315\text{ nm} \pm 2\text{ nm}$ . Lưu ý: Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**Độ rã** (Phụ lục 11.6)

Không được quá 20 min.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Pha động, điều kiện sắc ký như mô tả ở phần Định lượng.

Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng và dùng dụng cụ thủy tinh tối màu.

*Dung dịch thử*: Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg nifuroxazid vào bình định mức 100 ml. Thêm 20 ml *dimethylsufoxid* (TT), lắc 15 min để phân tán đều. Thêm *methanol* (TT) đến vạch và lọc. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 20,0 ml bằng hỗn hợp *methanol - nước* (40 : 60).

*Dung dịch thử độ nhạy*: Cân chính xác 20 mg nifuroxazid chuẩn vào bình định mức 100 ml. Hòa tan bằng 4 ml *dimethylsufoxid* (TT). Thêm *methanol* (TT) đến vạch. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml bằng *methanol* (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng hỗn hợp *methanol - nước* (40 : 60).

*Cách tiến hành*:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch thử độ nhạy, trên sắc ký đồ thu được tỷ số tín hiệu trên nhiễu ít nhất là 10. Số đĩa lý thuyết tính trên pic nifuroxazid thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn của mục Định lượng không nhỏ hơn 3000.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian gấp 3 lần thời gian lưu của nifuroxazid. Tính phần trăm tạp chất nếu có bằng phương pháp chuẩn hóa. Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn diện tích pic thu được từ dung dịch thử độ nhạy.

*Giới hạn*:

Mỗi tạp chất không được quá 0,2 %.

Tổng tạp không được quá 0,5 %.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Tiến hành trong điều kiện tránh ánh sáng và dùng dụng cụ thủy tinh tối màu.

*Pha động*: *Methanol - dung dịch acid formic 0,1 M* (40 : 60).

*Dung dịch thử*: Cân 20 nang, tính khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với khoảng 100 mg nifuroxazid vào bình định mức 100 ml. Thêm 20 ml *dimethyl sulfoxid* (TT), lắc 15 min. Thêm *methanol* (TT) đến vạch và lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng hỗn hợp *methanol - nước* (40 : 60).

*Dung dịch chuẩn*: Cân chính xác 100 mg nifuroxazid chuẩn vào bình định mức 100 ml. Hòa tan bằng 20 ml *dimethyl sulfoxid* (TT) và thêm *methanol* (TT) đến vạch. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng hỗn hợp *methanol - nước* (40 : 60).

*Điều kiện sắc ký*:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 270 nm.

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, trên sắc ký đồ thu được hệ số đối xứng của pic nifuroxazid không lớn hơn 1,5 và độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng phần trăm nifuroxazid,  $C_{12}H_9N_3O_5$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{12}H_9N_3O_5$  của nifuroxazid chuẩn.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

Kháng sinh.

**Hàm lượng thường dùng**

200 mg.

**NƯỚC SIÊU TINH KHIẾT**

H<sub>2</sub>O

P.t.l: 18,02

Nước siêu tinh khiết được dùng để pha chế các chế phẩm có yêu cầu cao về tiêu chuẩn sinh học, trừ trường hợp yêu cầu dùng nước để pha thuốc tiêm.

Nước siêu tinh khiết được sản xuất từ nước đạt tiêu chuẩn nước uống được. Các phương pháp sản xuất bao gồm: thẩm thấu ngược hai lần cùng với các kỹ thuật khác như siêu lọc và khử ion. Điều quan trọng cốt yếu là vận hành và duy trì hệ thống đúng cách. Để đảm bảo chất lượng nước đạt yêu cầu, các quy trình phải được thẩm định, phải theo dõi độ dẫn điện trong quá trình sản xuất và kiểm tra thường xuyên chỉ tiêu vi sinh vật.

Nước siêu tinh khiết được bảo quản với lượng lớn và phân phối trong các điều kiện để ngăn ngừa sự phát triển của vi sinh vật và tránh mọi tạp nhiễm khác.

Trong suốt quá trình sản xuất và bảo quản phải có những biện pháp thích hợp để kiểm soát lượng vi sinh vật có trong nước, phải đặt ra các giới hạn cảnh báo và giới hạn hành động thích hợp để phát hiện những chiều hướng bất lợi. Trong điều kiện thông thường, giới hạn hành động là 10 CFU/100 ml nước, được xác định bằng phương pháp màng lọc (Phụ lục 13.6), sử dụng tối thiểu 200 ml chế phẩm và được ủ ấm ở 30 °C đến 35 °C trong 5 ngày.

**Tính chất**

Chất lỏng trong, không màu.

**Carbon hữu cơ toàn phần**

Lượng carbon hữu cơ toàn phần không quá 0,5 mg/L (Phụ lục 7.11)

**Độ dẫn điện**

Sử dụng thiết bị đo có độ chính xác bằng hoặc nhỏ hơn 0,1 µS·cm<sup>-1</sup> có khoảng đo phù hợp đã được hiệu chuẩn theo quy định.

Đo độ dẫn điện ở chế độ không bù nhiệt, đồng thời ghi lại nhiệt độ. Nếu thực hiện ở chế độ đo bù nhiệt phải có thẩm định thích hợp cho chế độ đo này.

Độ dẫn điện của chế phẩm (Phụ lục 6.10) phải không lớn hơn giới hạn quy định trong *Bảng 1*.

Nếu nhiệt độ đo không được liệt kê trong bảng thì giới hạn độ dẫn điện tối đa cho phép là giá trị độ dẫn điện tương ứng

với nhiệt độ gần nhất thấp hơn nhiệt độ đo.

Nếu độ dẫn điện của chế phẩm không đáp ứng yêu cầu trong *Bảng 1* thì tiến hành như sau: Chuyển một thể tích chế phẩm (100 ml hoặc hơn) vào một dụng cụ thích hợp, khuấy đều và duy trì nhiệt độ ở 25 ± 1 °C, đo độ dẫn điện trong điều kiện khuấy liên tục, khuấy mạnh và quan sát sự thay đổi của độ dẫn điện theo thời gian (do hấp thụ CO<sub>2</sub> trong không khí), ghi lại kết quả khi độ dẫn điện thay đổi không quá 0,1 µS·cm<sup>-1</sup> trong 5 min (giá trị D1). Độ dẫn điện không được quá 2,1 µS·cm<sup>-1</sup>.

Nếu độ dẫn điện lớn hơn 2,1 µS·cm<sup>-1</sup> lại tiến hành tiếp trong vòng không quá 5 min như sau: Thêm vào 100 ml mẫu thử 0,3 ml *dung dịch kali clorid bão hòa (TT)* mới pha, vẫn duy trì nhiệt độ ở (25 ± 1) °C và xác định pH (Phụ lục 6.2) của dung dịch mẫu thử với độ chính xác tới 0,1 đơn vị pH, từ giá trị pH đo được quy ra giới hạn độ dẫn điện theo *Bảng 2* (giá trị D2). Mẫu thử đạt yêu cầu về độ dẫn điện khi D1 nhỏ hơn hoặc bằng D2. Nếu D1 lớn hơn D2 hoặc pH nằm ngoài khoảng 5,0 đến 7,0 thì chế phẩm không đạt yêu cầu về độ dẫn điện.

*Bảng 1 - Độ dẫn điện theo nhiệt độ*

Nhiệt độ (°C)	Độ dẫn điện tối đa (µS·cm <sup>-1</sup> )
0	0,6
5	0,8
10	0,9
15	1,0
20	1,1
25	1,3
30	1,4
35	1,5
40	1,7
45	1,8
50	1,9
55	2,1
60	2,2
65	2,4
70	2,5
75	2,7
80	2,7
85	2,7
90	2,7
95	2,9
100	3,1

*Bảng 2 - Giới hạn độ dẫn điện theo giá trị pH tương ứng*

pH	Độ dẫn điện (µS·cm <sup>-1</sup> )
5,0	4,7
5,1	4,1
5,2	3,6