

cho vào ống nghiệm, đốt nóng nhẹ tạo khí sulfur dioxid 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 mục Định lượng, sắc ký đồ của dung dịch thử phải cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic tinidazol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu giò 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: Lấy một phần môi trường sau khi hòa tan mẫu thử, 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 50,0 ml môi trường và pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 100,0 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 hàm lượng tinidazol, C₈H₁₃N₃O₄S, đã hòa tan trong mỗi viên dựa vào độ hấp thụ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ C₈H₁₃N₃O₄S của dung dịch chuẩn.

Yêu cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng tinidazol, C₈H₁₃N₃O₄S, 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: Pha 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.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25,0 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Dectector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 310 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, số đĩa lý thuyết tính trên pic tinidazol phải lớn hơn 2000. Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng tinidazol, C₈H₁₃N₃O₄S, có trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C₈H₁₃N₃O₄S của tinidazol chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng nguyên sinh động vật, kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

500 mg.

THUỐC NHỎ MẮT TOBRAMYCIN

Thuốc nhỏ mắt tobramycin là dung dịch vô khuẩn của tobramycin hoặc tobramycin sulfat trong nước, có thể có thêm các tá dược thích hợp như chất đệm, chất bảo quản, chất phân tán hay chất điều chỉnh độ đẳng trương.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc nhỏ mắt” (Phụ lục 1.14) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng tobramycin, C₁₈H₃₇N₅O₉, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

Định tính

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Methanol - cloroform - amoniac đậm đặc (60 : 25 : 30).

Dung dịch thử: Pha loãng một thể tích thích hợp thuốc nhỏ mắt với nước nếu cần để thu được dung dịch có nồng độ tobramycin 3 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu (1): Là dung dịch tobramycin chuẩn trong nước có nồng độ 3 mg/ml.

Dung dịch đối chiếu (2): Hỗn hợp đồng thể tích của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 5 µl mỗi dung dịch lên bản mỏng. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để dung môi bay hơi và sấy bản mỏng ở 105 °C trong 15 min. Ngay

lập tức phun dung dịch ninhydrin (TT) 1 % trong hỗn hợp dung môi 1-butanol - pyridin (100 : 1). Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí, màu sắc và kích thước so với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Dung dịch đối chiếu (2) chỉ cho một vết duy nhất có vị trí tương ứng với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

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

pH

Từ 7,0 đến 8,0 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 2,0 g tris(hydroxymethyl)aminomethan (TT) trong 800 ml nước. Thêm 20 ml dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT) vào dung dịch thu được và pha loãng thành 2000 ml bằng acetonitril (TT). Để nguội, lọc qua màng lọc 0,2 µm. Điều chỉnh tỷ lệ dung môi nếu cần.

Thuốc thử 2,4-dinitrofluorobenzen: Pha dung dịch 2,4-dinitrofluorobenzen (TT) có nồng độ 10 mg/ml trong ethanol 96 % (TT). Dung dịch được dùng trong vòng 5 ngày sau khi pha, bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C.

Thuốc thử tris(hydroxymethyl)aminomethan: Pha dung dịch gốc chứa tris(hydroxymethyl)aminomethan (TT) nồng độ 15 mg/ml trong nước. Dung dịch này dùng được trong vòng 1 tháng, bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ từ 2 °C đến 8 °C. Lấy 40 ml dung dịch gốc vào bình định mức 200 ml, thêm dimethyl sulfoxid (TT) và trộn đều, thêm dimethyl sulfoxid (TT) đến vạch. Thuốc thử này được dùng trong vòng 4 h. (Nếu để trong nước đá ở nhiệt độ dưới 10 °C thì có thể dùng thuốc thử này trong vòng 8 h).

Dung dịch thử: Hút chính xác một lượng thể tích chế phẩm, pha loãng với nước để thu được dung dịch có nồng độ tobramycin khoảng 0,22 mg/ml.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 44 mg tobramycin chuẩn vào bình định mức 50 ml, thêm 1 ml dung dịch acid sulfuric 0,5 M (TT) và thêm nước để hòa tan chế phẩm, sau đó thêm nước đến vạch. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20 ml bằng nước.

Tạo dẫn xuất: [Chú ý: Làm nóng các dung dịch ở cùng nhiệt độ, cùng thời gian. Các bình được đặt vào, lấy ra khỏi bể cách thủy (được duy trì ở nhiệt độ 60 °C) đồng thời]. Lần lượt thêm vào 3 bình định mức dung tích 50 ml khác nhau 4,0 ml dung dịch chuẩn; 4,0 ml dung dịch thử và 4,0 ml nước. Thêm vào mỗi bình 10 ml thuốc thử 2,4-dinitrofluorobenzen và 10 ml thuốc thử tris(hydroxymethyl)-aminomethan, lắc đều và đậy nắp

bình. Để các bình vào bể cách thủy được duy trì ở 60 °C ± 2 °C trong 50 min ± 5 min. Lấy bình ra, để yên 10 min. Thêm acetonitril (TT) đến gần vạch (cách vạch khoảng 2 ml), để nguội về nhiệt độ phòng và thêm acetonitril (TT) đến vạch, lắc đều. Các dung dịch thu được sau khi tạo dẫn xuất lần lượt là dung dịch dẫn xuất chuẩn, dung dịch dẫn xuất thử và dung dịch mẫu trắng.

Dung dịch phân giải: Chuẩn bị dung dịch mới pha p-naphtholbenzein (TT) có nồng độ 0,24 mg/ml trong acetonitril (TT). Pha loãng 2 ml dung dịch thu được thành 10 ml bằng dung dịch dẫn xuất chuẩn và sử dụng ngay.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 365 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng để xác định pic dung môi và thuốc thử.

Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, thời gian lưu tương đối của pic p-naphtholbenzein so với pic tobramycin khoảng 0,6. Độ phân giải giữa pic p-naphtholbenzein và pic tobramycin ít nhất là 4,0.

Tiến hành sắc ký với dung dịch dẫn xuất chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch dẫn xuất chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch dẫn xuất thử và dung dịch dẫn xuất chuẩn.

Tính hàm lượng tobramycin C₁₈H₃₇N₅O₉ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic đáp ứng thu được từ dung dịch dẫn xuất chuẩn, dung dịch dẫn xuất thử và hàm lượng C₁₈H₃₇N₅O₉ của tobramycin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, ở nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

Dung dịch 0,3 %.

THUỐC TIÊM TOBRAMYCIN

Là dung dịch vô khuẩn của tobramycin sulfat trong nước để pha thuốc tiêm hoặc tobramycin trong nước để pha thuốc tiêm có thêm acid sulfuric.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu chung trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng tobramycin, C₁₈H₃₇N₅O₉, từ 90,0 % đến 120,0 % so với lượng ghi trên nhãn.