

đôi của diện tích pic diclofenac từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng diclofenac natri, C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>NNaO<sub>2</sub>, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>NNaO<sub>2</sub> trong diclofenac natri chuẩn.

**Bảo quản**

Đóng ống thủy tinh hàn kín, để nơi mát, tránh ánh sáng.

**Loại thuốc**

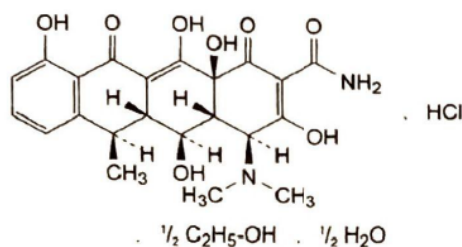
Thuốc chống viêm không steroid.

**Hàm lượng thường dùng**

75 mg/2 ml; 75 mg/3 ml.

**DOXYCYCLIN HYDROCLORID**

**Doxycyclin hyclat**



C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>8</sub> · ½ C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O · ½ H<sub>2</sub>O Pt.l: 512,9

Doxycyclin hydroclorid là (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*R*,12*aS*)-4-(dimethylamino)-3,5,10,12,12*a*-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetracen-2-carboxamid hydroclorid hemietanol hemihydrat, được tổng hợp từ oxytetracyclin hoặc metacyclin hoặc bằng các phương pháp khác, chế phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, tính theo chế phẩm khan và không có ethanol.

**Tính chất**

Bột kết tinh màu vàng, hút ẩm. Dễ tan trong nước và trong methanol, hơi tan trong ethanol 96 %, tan trong các dung dịch kiềm hydroxyd và carbonat.

**Định tính**

- A. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).
- B. Thêm 5 ml acid sulfuric (TT) vào khoảng 2 mg chế phẩm, màu vàng tạo thành.
- C. Chế phẩm cho phản ứng định tính (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

**pH**

Từ 2,0 đến 3,0 (Phụ lục 6.2).

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxy (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

**Độ hấp thụ**

Không được quá 0,07 ở bước sóng 490 nm, tính theo chế phẩm khan và không có ethanol (Phụ lục 4.1).

Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong hỗn hợp dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol (1 : 99) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Đo độ hấp thụ trong vòng 1 h kể từ khi pha dung dịch.

**Tạp chất liên quan**

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

Pha động: Trộn đều 13 thể tích acetonitril (TT), 17 thể tích nước, 35 thể tích dung dịch tetrabutylamoni hydrosulfat (TT) 6,79 % đã được điều chỉnh đến pH 7,0 bằng amoniac (TT) và 35 thể tích dung dịch A.

Dung dịch A: Phân tán 111,6 g natri edetat (TT) trong 900 ml nước, điều chỉnh đến pH 7,0 bằng amoniac (TT) để natri adetat tan hoàn toàn, thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Dung dịch thử: Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg doxycyclin hydroclorid chuẩn trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg doxycyclin hydroclorid chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa tạp chất A, B, C và F) trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped polar-embedded octadecylsilyl amorphous organosilica polymer (5 μm).

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của doxycyclin.

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo doxycyclin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất A, B, C và F.

Thời gian lưu tương đối so với doxycyclin (thời gian lưu khoảng 21 min): Tạp chất C khoảng 0,4; tạp chất A khoảng



0,7; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất F khoảng 1,3.  
 Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic của tạp chất A và pic của tạp chất B ít nhất là 2,0; độ phân giải giữa pic của tạp chất B và pic của doxycyclin ít nhất là 2,0.  
 Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của doxycyclin trong dung dịch đối chiếu (3).

**Giới hạn:**

Tạp chất A: Không được quá 2,0 %.  
 Tạp chất F: Không được quá 1,2 %.  
 Tạp chất B: Không được quá 0,5 %.  
 Tạp chất C: Không được quá 0,2 %.  
 Các tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.  
 Tổng các tạp chất: Không được quá 3,0 %.  
 Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,05 %.

**Ghi chú:**

Tạp chất A: (4S,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-4-(dimethylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid (6-epidoxycyclin).  
 Tạp chất B: (4S,4aR,5S,5aR,12aS)-4-(dimethylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methylen-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid (metacyclin).  
 Tạp chất C: (4R,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-4-(dimethylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid (4-epidoxycyclin).  
 Tạp chất D: (4R,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-4-(dimethylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid (4-epi-6-epidoxycyclin).  
 Tạp chất E: (4S,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-4-(dimethylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid (oxytetracyclin).  
 Tạp chất F: (4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-2-acetyl-4-(dimethylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-4a,5a,6,12a-tetrahydrotetracen-1,11(4H,5H)-dion(2-acetyl-2-decarbamoxyldoxycyclin).

**Ethanol**

Phải từ 4,3 % đến 6,0 %.  
 Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).  
**Dung dịch chuẩn nội:** Pha loãng 0,50 ml *propanol* (TT) thành 1000,0 ml với nước.  
**Dung dịch thử:** Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml với dung dịch chuẩn nội.  
**Dung dịch đối chiếu:** Pha loãng 0,5 ml *ethanol* (TT) thành 100,0 ml bằng dung dịch chuẩn nội. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng dung dịch chuẩn nội.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột silica nung chảy với chiều dài 50 m và đường kính 0,32 mm được phủ pha tĩnh là *poly(dimethyl)siloxan* (phim dày 5 µm).  
 Khí mang: *Heli* dùng cho sắc ký khí.  
 Tốc độ dòng: 37 cm/s.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 10.  
 Detector ion hóa ngọn lửa.  
 Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
Cột	0 - 7	70
	7 - 13	70 → 160
	13 - 15	160
Buồng tiêm		200
Detector		250

Thể tích tiêm: 1 µl.

**Cách tiến hành:**

Thời gian lưu tương đối so với *propanol* (thời gian lưu khoảng 7 min) của *ethanol* khoảng 0,6.  
 Tính hàm lượng *ethanol* dựa vào tỷ số diện tích pic đáp ứng của *ethanol* và pic của chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.  
 Khối lượng riêng của *ethanol* ở 20 °C là 0,790 g/ml.

**Nước**

Phải từ 1,4 % đến 2,8 % (Phụ lục 10.3).  
 Dùng 1,20 g chế phẩm.

**Tro sulfat**

Không được quá 0,4 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).  
 Dùng 1,0 g chế phẩm.

**Nội độc tố vi khuẩn**

Phải ít hơn 1,14 EU/mg (Phụ lục 13.2) nếu chế phẩm dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có biện pháp hữu hiệu nào loại bỏ được nội độc tố vi khuẩn.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.  
 Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).  
 Tính hàm lượng phần trăm của C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>8</sub> trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>8</sub> trong doxycyclin hydroclorid chuẩn.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong đồ đựng vô khuẩn và kín.

**Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm tetracyclin.

**Chế phẩm**

Nang.