

chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 100 mg ofloxacin vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml dung môi pha mẫu 1 và lắc siêu âm khoảng 20 min. Thêm dung môi pha mẫu 1 đến vạch, lắc đều. Lọc qua giấy lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Hút chính xác 2,0 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml và thêm vừa đủ đến vạch bằng dung môi pha mẫu 2.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm x 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 294 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch chuẩn, phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic ofloxacin từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %; hệ số đối xứng của pic ofloxacin không lớn hơn 2,0.

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

Tính hàm lượng ofloxacin, C₁₈H₂₀FN₃O₄, trong viên dựa vào diện tích pic ofloxacin thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng C₁₈H₂₀FN₃O₄ trong ofloxacin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

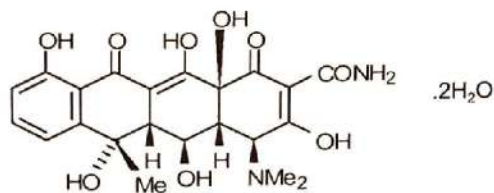
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Hàm lượng thường dùng

100 mg; 200 mg.

OXYTETRACYCLIN DIHYDRAT



C₂₂H₂₄N₂O₉.2H₂O

P.t.l: 496,4

Oxytetracyclin dihydrat là (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 dihydrat, phải chứa từ 94,5 % đến 102,0 % C₂₂H₂₄N₂O₉, tính theo chế phẩm khan.

Chế phẩm thu được từ quá trình nuôi cấy một số chủng *Streptomyces rimosus*.

Tính chất

Bột kết tinh vàng, hơi hút ẩm. Rất khó tan trong nước, tan trong các dung dịch acid và kiềm loãng.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, C, D.

Nhóm II: A, C, D.

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

Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Acetonitril - methanol - dung dịch acid oxalic 6,3 % đã được điều chỉnh đến pH 2,0 bằng ammoniac (20 : 20 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 5 mg chế phẩm trong methanol (TT), pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg oxytetracyclin chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg oxytetracyclin chuẩn, 5 mg tetracyclin hydroclorid chuẩn và 5 mg minocyclin hydroclorid chuẩn trong methanol (TT), pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl các dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng. Làm khô bản mỏng trong không khí, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải cho ba vết tách ra rõ ràng.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương tự về thời gian lưu và kích thước so với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

C. Thêm 5 ml acid sulfuric (TT) vào 2 mg chế phẩm, màu đỏ đậm tạo thành. Cho dung dịch thu được vào 2,5 ml nước, màu chuyển sang màu vàng.

D. Nước: Từ 6,0 % đến 9,0 % (Phụ lục 10.3).

pH

Từ 4,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2)

Lắc kỹ để phân tán 0,1 g chế phẩm trong 10 ml nước không có carbon dioxyl (TT).

Tạp chất hấp thụ ánh sáng

Đo độ hấp thụ của dung dịch trong vòng 1 h kể từ khi bắt đầu chuẩn bị dung dịch (Phụ lục 4.1).

Hòa tan 20,0 mg 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. Độ hấp thụ của dung dịch tại bước sóng 430 nm không được lớn hơn 0,25 (tính theo chế phẩm khan).

Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong hỗn hợp dung dịch acid

hydrochloric 1 M - methanol (1 : 99) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ của dung dịch tại bước sóng 490 nm không được lớn hơn 0,20 (tính theo chế phẩm khan).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch trifluoroacetic (TT) 0,05 % (tt/tt).

Pha động B: Tetrahydrofuran dùng cho sắc ký - methanol - acetonitril (5 : 15 : 80)

Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi sử dụng.

Dung dịch thử (1): Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg oxytetracyclin chuẩn trong dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng bằng dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 4,0 mg oxytetracyclin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống (có chứa tạp chất A, B, C, D và E) trong dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 µm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,3 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 - 5	90	10
5 - 20	90 → 65	10 → 35

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (2), (3).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo oxytetracyclin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A, B, C, D và E.

Thời gian lưu tương đối so với oxytetracyclin (thời gian lưu tương đối khoảng 6,5 min): Tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,2; tạp chất C khoảng 1,3; tạp chất D khoảng 1,4; tạp chất E khoảng 2,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 3,0; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic của tạp chất A so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến điểm thấp nhất của đường cong tách pic của tạp chất A khỏi pic của oxytetracyclin; và tỷ số này cũng ít nhất là 3,0 khi H_p là chiều cao đỉnh pic của tạp chất B so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến điểm thấp nhất của đường cong tách pic của tạp chất B khỏi pic của oxytetracyclin.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của oxytetracyclin trong dung dịch đối chiếu (2). Nhân diện tích pic tạp chất D và tạp chất E với hệ số hiệu chỉnh là 0,4.

Giới hạn:

Tạp chất C: Không được quá 2,0 %

Tạp chất B: Không được quá 1,0 %.

Tạp chất A: Không được quá 0,7 %.

Tạp chất D, E: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tạp chất khác: Không được quá 0,1 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 3,5 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 0,05 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: (4R,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 (4-epioxytetracyclin).

Tạp chất B: (4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4-(dimethylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid (tetracyclin).

Tạp chất C: (4S,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-2-acetyl-4-(dimethylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-methyl-4a,5a,6,12a-tetrahydrotetracen-1,11(4H,5H)-dion (2-acetyl-2-decarbonyl-oxytetracyclin).

Tạp chất D: (3S,4S,5S)-4-[(1R)-4,5-dihydroxy-9-methyl-3-oxo-1,3-dihydronaphtho[2,3-c]furan-1-yl]-3-(dimethylamino)-2,5-dihydroxy-6-oxocyclohex-1-en-1-carboxamid.

Tạp chất E: (3S,4S,5R)-4-[(1R)-4,5-dihydroxy-9-methyl-3-oxo-1,3-dihydronaphtho[2,3-c]furan-1-yl]-3-(dimethylamino)-2,5-dihydroxy-6-oxocyclohex-1-en-1-carboxamid.

Nước

Từ 6,0 % đến 9,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,250 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,2 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

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 với dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng phần trăm của $C_{22}H_{25}ClN_2O_9$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{22}H_{25}ClN_2O_9$ của oxytetracyclin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

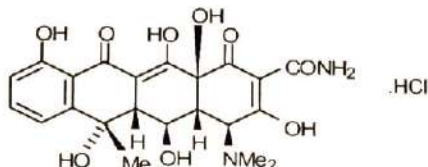
Loại thuốc

Kháng sinh.

Chế phẩm

Viên nén, nang.

OXYTETRACYCLIN HYDROCLORID



C₂₂H₂₄N₂O₉.HCl

P.t.l: 496,9

Oxytetracyclin hydroclorid là (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*S*,12*aS*)-4-(dimethylamino)-3,5,6,10,12,12*a*-hexahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydro-tetracen-2-carboxamid hydroclorid, phải chứa từ 94,5 % đến 102,0 % C₂₂H₂₄N₂O₉ tính theo chế phẩm khan.

Chế phẩm thu được từ quá trình nuôi cấy một số chủng *Streptomyces rimosus*.

Tính chất

Bột kết tinh vàng. Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %. Dung dịch trong nước vẫn đục khi để yên do oxytetracyclin kết tủa.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, C, D

Nhóm II: A, C, D

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

Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel F₂₅₄.

Dung môi khai triển: Acetonitril - methanol - dung dịch acid oxalic 6,3 % đã được điều chỉnh đến pH 2,0 bằng amoniac (20 : 20 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 5 mg chế phẩm trong methanol (TT), pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg oxytetracyclin hydroclorid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg oxytetracyclin hydroclorid chuẩn, 5 mg tetracyclin hydroclorid chuẩn và 5 mg minocyclin hydroclorid chuẩn trong methanol (TT), pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí, kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về

vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho ba vết tách ra rõ ràng.

B. Trong mục Tạp chất liên quan, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải có thời gian lưu và kích thước tương tự với thời gian lưu và kích thước của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

C. Thêm 5 ml acid sulfuric (TT) vào 2 mg chế phẩm, màu đỏ đậm tạo thành. Thêm dung dịch thu được vào 2,5 ml nước, màu chuyển sang màu vàng.

D. Chế phẩm cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 2,3 đến 2,9 (Phụ lục 6.2).

Lắc kỹ để phân tán 0,1 g chế phẩm trong 10 ml nước không có carbon dioxyd (TT).

Tạp chất hấp thụ ánh sáng

Đo độ hấp thụ của các dung dịch trong vòng 1 h kể từ khi bắt đầu chuẩn bị dung dịch (Phụ lục 4.1).

Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol (1 : 99) và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ của dung dịch (Phụ lục 4.1) tại bước sóng 430 nm không được lớn hơn 0,25 (tính theo chế phẩm khan).

Hòa tan 0,100 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. Độ hấp thụ của dung dịch (Phụ lục 4.1) tại bước sóng 490 nm không được lớn hơn 0,20 (tính theo chế phẩm khan).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch acid trifluoroacetic (TT) 0,05 % (tt/tt).

Pha động B: Tetrahydrofuran dùng cho sắc ký - methanol - acetonitril (5 : 15 : 80).

Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi dùng.

Dung dịch thử (1): 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 thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 20,0 mg oxytetracyclin chuẩn trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 4,0 mg oxytetracyclin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (có