

**Tính chất của phim**

Nhỏ 1 ml chế phẩm lên một đĩa thủy tinh và để khô. Một lớp phim giòn, trong suốt được hình thành.

**Giới hạn tiêu phân**

Lọc 100,0 g chế phẩm qua rây số 90 bằng thép không gỉ đã được xác định trước khối lượng. Rửa bằng nước đến khi dịch rửa trong rồi sấy khô ở 100 °C đến 105 °C. Khối lượng cặn còn lại không quá 1,00 g.

**Ethyl acrylat và acid methacrylic**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động:* Methanol (TT<sub>1</sub>) - nước dùng cho sắc ký đã được điều chỉnh đến pH 2,0 bằng acid phosphoric (20 : 80).

*Dung dịch A:* Hòa tan 3,5 g natri perclorat (TT) trong nước dùng cho sắc ký (TT) và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng dung môi.

*Dung dịch mẫu trắng:* Methanol (TT<sub>1</sub>) - dung dịch A (2 : 1).

*Dung dịch thử:* Hòa tan 10,0 g chế phẩm trong methanol (TT<sub>1</sub>) và pha loãng thành 50,0 ml bằng cùng dung môi. Thêm từng giọt 10,0 ml dung dịch thu được vào 5,0 ml dung dịch A trong khi khuấy liên tục. Ly tâm hỗn hợp đến khi thu được dịch trong. Dùng lớp dịch trong ở phía trên làm dung dịch thử.

*Dung dịch đối chiếu:* Hòa tan 50 mg acid methacrylic (TT) và 50 mg ethyl acrylat (TT) trong 5 ml butanol (TT) rồi pha loãng thành 50,0 ml bằng methanol (TT<sub>1</sub>). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng methanol (TT<sub>1</sub>). Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được thành 10,0 ml bằng methanol (TT<sub>1</sub>). Trộn 10,0 ml dung dịch thu được với 5,0 ml dung dịch A.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (12,5 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (7 µm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 202 nm.

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

*Cách tiến hành:*

Tiến hành sắc ký với dung dịch mẫu trắng, dung dịch thử, dung dịch đối chiếu.

Thời gian lưu của pic acid methacrylic khoảng 3 min, của pic ethyl acrylat khoảng 8 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ phân giải giữa pic acid methacrylic và pic ethyl acrylat không được nhỏ hơn 5,0. Sắc ký đồ của dung dịch mẫu trắng không được có các pic có thời gian lưu tương ứng với acid methacrylic và ethyl acrylat.

Tính hàm lượng phần trăm của ethyl acrylat và acid methacrylic từ diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu và nồng độ của các chất này trong dung dịch đối chiếu.

*Giới hạn:*

Tổng hàm lượng ethyl acrylat và acid methacrylic không được quá 0,01 %.

Bỏ qua các tạp chất có hàm lượng dưới 1 phần triệu.

**Cẩn sau khi bay hơi**

28,5 % đến 31,5 % (Phụ lục 9.6).  
(1,000 g; 110 °C; 5 h).

**Tro sulfat**

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

**Giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6)**

Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không được quá 10<sup>3</sup> CFU/g.  
Tổng số nấm: Không được quá 10<sup>2</sup> CFU/g.

**Định lượng**

Hòa tan 1,500 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 40 ml nước và 60 ml 2-propanol (TT). Vừa khuấy vừa chuẩn độ chậm bằng dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CD), dùng dung dịch phenolphthalein (TT) làm chỉ thị.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,5 N (CD) tương đương với 43,05 mg C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (đơn vị acid methacrylic).

**Bảo quản**

Ở nhiệt độ 5 °C đến 25 °C, tránh để đông băng.

**Công dụng**

Tá dược.

**CÁC ĐẶC TÍNH LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG DỤNG CỦA NGUYÊN LIỆU**

Các đặc tính sau có thể liên quan đến việc sử dụng dịch phân tán 30 % của acid methacrylic và methyl methacrylat đồng trùng hợp (1 : 1) làm tá dược bao kháng dịch vị.

**Độ nhớt**

Xem phần trên.

**Tính chất của phim**

Xem phần trên.

**Độ tan của phim**

Lấy một mảnh phim thu được trong phép thử Tính chất của phim cho vào bình nón có chứa dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) rồi khuấy. Mảnh phim không được hòa tan trong vòng 2 h. Lấy một mảnh phim khác cho vào bình nón có chứa dung dịch đệm phosphat pH 6,0 (TT) rồi khuấy. Mảnh phim hòa tan trong vòng 1 h.

**THUỐC TIÊM DICLOFENAC NATRI**

Là thuốc tiêm chứa diclofenac natri.

Chê 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 diclofenac natri**,  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ , từ 95,0 % đến 105,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Tính chất**

Dung dịch trong, không màu hoặc có màu vàng nhạt.

**Định tính**

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

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Cloroform - aceton - acid formic (90 : 5 : 5).*

*Dung dịch thử:* Pha loãng một thể tích dung dịch chế phẩm tương ứng khoảng 25 mg diclofenac natri với *methanol (TT)* vừa đủ 10 ml.

*Dung dịch đối chiếu:* Dung dịch 0,25 % diclofenac natri trong *methanol (TT)*.

*Cách tiến hành:* Châm riêng biệt lên bản mỏng 2  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm. Lấy bản mỏng ra và làm khô bằng luồng khí nóng nhẹ. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp về vị trí, hình dạng và màu sắc với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

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 diclofenac trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

**pH** (Phụ lục 6.2)

Từ 8,0 đến 9,0.

**Nội độ tố vi khuẩn** (Phụ lục 13.2)

Không được quá 4,66 EU/mg diclofenac natri.

**Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động: Hỗn hợp A - methanol (34 : 66).*

*Hỗn hợp A:* 1000 ml dung dịch có chứa 0,5 g *acid phosphoric (TT)* và 0,8 g *natri dihydrophosphat (TT)*, được điều chỉnh về pH 2,5 bằng *acid phosphoric (TT)*.

*Dung dịch thử:* Pha loãng một thể tích chính xác dung dịch chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có nồng độ diclofenac natri khoảng 0,05 %.

*Dung dịch đối chiếu (1):* Cân chính xác và hòa tan tạp chất A chuẩn của diclofenac trong pha động để có được dung dịch có nồng độ 7,5  $\mu$ g/ml.

*Dung dịch đối chiếu (2):* Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch này thành 25,0 ml bằng pha động.

*Dung dịch phân giải:* Dung dịch diclofenac natri chuẩn và tạp chất A chuẩn của diclofenac trong pha động có nồng độ 5  $\mu$ g/ml mỗi chất.

Sử dụng dung dịch giả dược nếu cần để loại trừ ảnh hưởng của tá dược.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm  $\times$  4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5  $\mu$ m).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20  $\mu$ l.

*Cách tiến hành:*

Thời gian chạy sắc ký gấp 1,5 lần thời gian lưu của diclofenac.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, với điều kiện sắc ký đã mô tả ở trên, thời gian lưu của pic tạp chất A khoảng 12 min, của pic diclofenac khoảng 25 min. Độ phân giải giữa 2 pic không nhỏ hơn 6,5.

Tiến hành sắc ký với dung dịch giả dược (nếu có), dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

*Giới hạn:*

Tạp chất A: Không được quá 1,5 %. Tính hàm lượng phần trăm tạp chất A trong chế phẩm dựa vào diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và nồng độ tạp chất A trong dung dịch đối chiếu (1).

Tạp chất khác: Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, diện tích của bất kỳ pic tạp chất nào khác không được lớn hơn diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tổng diện tích các pic tạp (trừ tạp chất A) không được lớn hơn 2,5 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn 0,25 lần diện tích của pic chính trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %), các pic trên sắc ký đồ của dung dịch giả dược và các pic có thời gian lưu tương đối so với pic chính bằng khoảng 0,67 và 0,1.

**Định lượng**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch phân giải và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

*Dung dịch thử:* Pha loãng một thể tích chính xác dung dịch chế phẩm với pha động để thu được dung dịch có nồng độ diclofenac natri khoảng 0,05 %. Hút chính xác 5,0 ml dung dịch thu được pha loãng thành 50,0 ml bằng pha động, lắc đều.

*Dung dịch chuẩn:* Dung dịch diclofenac natri chuẩn 0,005 % trong pha động.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký dung dịch phân giải, với điều kiện sắc ký đã mô tả ở trên, thời gian lưu của pic tạp chất A khoảng 12 min, của pic diclofenac khoảng 25 min. Độ phân giải giữa 2 pic không nhỏ hơn 6,5.

Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương

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,  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ , trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  trong diclofenac natri chuẩn.

**Bảo quản**

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

**Loại thuốc**

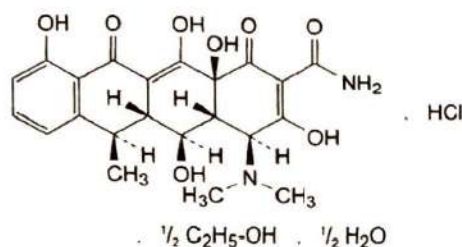
Thuốc chống viêm không steroid.

**Hàm lượng thường dùng**

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

**DOXYCYCLIN HYDROCLORID**

**Doxycyclin hyclat**



$C_{22}H_{25}ClN_2O_8 \cdot \frac{1}{2} C_2H_6O \cdot \frac{1}{2} H_2O$

P.t.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 %  $C_{22}H_{25}ClN_2O_8$ , 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 dioxyc (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