

chuẩn tương đối của diện tích pic trong 6 lần tiêm lặp lại không được quá 2,0 %.

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

Tính hàm lượng, $C_{21}H_{25}NO_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic của rotundin trong dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{21}H_{25}NO_4$ của rotundin chuẩn.

Bảo quản

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

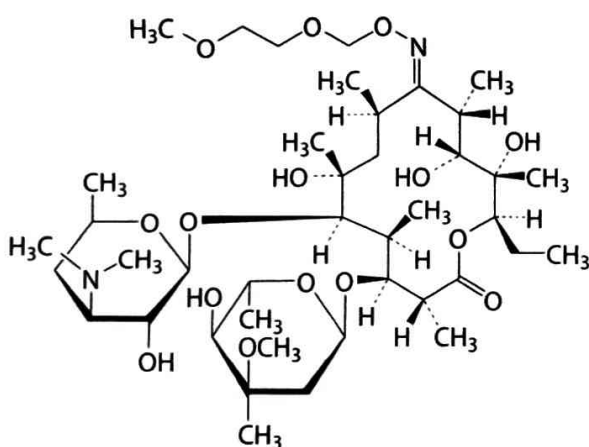
Loại thuốc

An thần, an dịu.

Hàm lượng thường dùng

30 mg và 60 mg.

ROXITHROMYCIN



$C_{41}H_{76}N_2O_{15}$

P.t.l: 837,0

Roxithromycin là (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*S*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- α -*L*-ribohexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-10-[(*E*)-[(2-methoxyethoxy)methoxy]imino]-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-xylo-hexapyranosyl]oxy]oxacyclotetradecan-2-on, phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình màu trắng. Rất khó tan trong nước, dễ tan trong aceton, ethanol 96 % và methylen clorid. Khó tan trong dung dịch acid hydrocloric loãng.

Định tính

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của roxithromycin chuẩn. Nếu phổ có sự khác biệt, đo lại phổ của dung dịch chế phẩm và chất chuẩn có nồng độ 9,0 % trong methylen clorid (TT).

B. Trong phần Định lượng, trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải cho pic chính có thời gian lưu tương ứng với pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 0,2 g chế phẩm trong methanol (TT) và pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Góc quay cực riêng

Từ -93° đến -96°, tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong aceton (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acetonitril - dung dịch amoni dihydrophosphat 5,97 % đã được chỉnh đến pH 4,3 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (26 : 74).

Pha động B: Nước - acetonitril (30 : 70).

Dung môi pha mẫu: Acetonitril - dung dịch amoni dihydrophosphat 4,86 % đã được chỉnh đến pH 5,3 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg roxithromycin chuẩn trong dung môi pha mẫu và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 20,0 mg roxithromycin để xác định tính phù hợp của hệ thống trong dung môi pha mẫu, pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Pha loãng 1,0 ml toluen (TT) thành 100,0 ml với acetonitril (TT). Pha loãng 0,2 ml dung dịch thu được thành 200,0 ml với dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là hạt hình cầu end-capped octadecylsilyl silica gel (5 μ m) với kích thước lỗ xốp 10 nm và lượng carbon khoảng 19 %.

Nhiệt độ cột: 15 °C.

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 205 nm.

Thể tích tiêm: 20 μ l, nhiệt độ buồng tiêm: 8 °C.

Tốc độ dòng: 1,1 ml/min.

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 - 50	100	0
50 - 51	100 $\rightarrow$ 90	0 $\rightarrow$ 10
51 - 80	90	10
80 - 81	90 $\rightarrow$ 100	10 $\rightarrow$ 0
81 - 100	100	0

Tiến hành sắc ký dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2), (3) và (4).

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Thời gian lưu tương đối so với roxithromycin (thời gian lưu khoảng 22 min): Tạp chất G {erythromycin 9-(E)-[O-[(2-methoxyethoxy) methoxy] methyl]oxim]} khoảng 1,15.

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 2,0, trong đó: H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất G; H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất G và pic roxithromycin.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Tạp chất G: Diện tích pic tạp chất G không được lớn hơn diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Từng tạp chất có diện tích pic không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tổng diện tích các pic tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (3,0 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,05 lần diện tích pic chính của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %). Bỏ qua pic của toluen (dùng dung dịch đối chiếu (4) để xác định pic toluen).

Kim loại nặng

Không quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp nước - aceton (15 : 85), pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi. Lấy 12 ml dung dịch thử tiến hành theo phương pháp 2. Chuẩn bị mẫu đối chiếu bằng cách pha loãng dung dịch chì mẫu 100 phần triệu Pb (TT) với hỗn hợp nước - aceton (15 : 85) để được dung dịch chì 1 phần triệu.

Nước

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (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 ở phần Tạp chất liên quan với một số thay đổi như sau: Kích thước cột: 25 cm × 4,6 mm.

Pha động: Acetonitril - dung dịch amoni dihydrophosphat 4,91 % đã được điều chỉnh đến pH 5,3 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng (307 : 693).

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Cách tiến hành: Tiêm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và (3).

Thời gian lưu của roxithromycin khoảng 12 min.

Kiểm tra tính phù hợp hệ thống: Tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất phải bằng 1,5; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất G; H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất G và pic roxithromycin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3).

Tính toán hàm lượng của $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$ dựa vào diện tích pic chính của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1).

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

BỘT PHA HỖN DỊCH ROXITHROMYCIN

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm macrolid.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc bột.

BỘT PHA HỖN DỊCH ROXITHROMYCIN

Là thuốc bột dùng để pha hỗn dịch uống chứa roxithromycin.

Có thể có thêm các tá dược thích hợp tạo mùi vị, tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định hỗn dịch,...

Hỗn dịch tạo thành sau khi pha theo hướng dẫn trên nhãn thuốc phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Hỗn dịch thuốc" (Phụ lục 1.5).

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc bột" (Phụ lục 1.7) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng roxithromycin, $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Bột khô toi, không bị ẩm, không bị vón, màu sắc đồng nhất.

Định tính

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

Giới hạn kiểm

Cân chính xác một lượng chế phẩm tương ứng với 15 mg roxithromycin, thêm 10 ml nước không có carbon dioxyl (TT), lắc kỹ, pH của hỗn dịch thu được từ 7,0 đến 9,0 (Phụ lục 6.2).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 9.6).

Cân chính xác khoảng 1,0 g chế phẩm, sấy ở 80 °C trong chân không đến khối lượng không đổi.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm acetat pH 5,5 (sử dụng 600 ml cho gói có hàm lượng 50 mg, 500 ml cho gói có hàm lượng 25 mg)

Dung dịch đệm acetat pH 5,5: Hòa tan 5,44 g natri acetat (TT) trong 1000 ml nước, điều chỉnh đến pH 5,5 bằng acid acetic băng (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành:

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động và điều kiện sắc ký thực hiện như trong phần Định lượng với thể tích tiêm là 50 µl.

Dung dịch thử: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc (bỏ dịch lọc đầu).