

Hàm lượng attapulgit trong chế phẩm được tính theo công thức:

$$X(g) = \frac{M_2 - M_1}{M_1} \times M_{TB} \times \frac{100}{100 - H}$$

Trong đó:

- X(g): Số gam attapulgit có trong 1 đơn vị đóng gói;
 M_1 : Khối lượng chén nung (g);
 M_2 : Khối lượng chén nung và chế phẩm sau khi nung (g);
 M_1 : Khối lượng chế phẩm đem nung (g);
 M_{TB} : Khối lượng trung bình chế phẩm trong 1 đơn vị đóng gói (g);
H: Mất khối lượng do nung (ở 1000 °C) của nguyên liệu dùng để sản xuất chế phẩm (%).

Bảo quản

Trong đồ đựng kín.

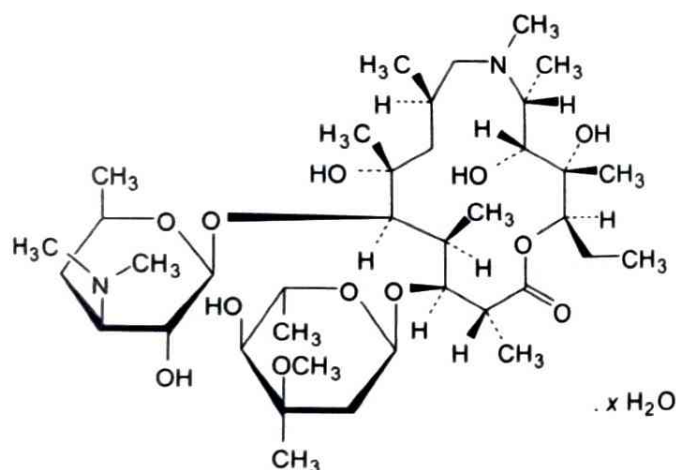
Loại thuốc

Chất hấp phụ, bảo vệ niêm mạc dạ dày, ruột.

Hàm lượng thường dùng

1 g; 1,5 g; 2,5 g; 3 g.

AZITHROMYCIN



$C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot xH_2O$ (x = 1 hoặc x = 2) Pt.I: 749,0 (Dạng khan)

Azithromycin là (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-Dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,6,8,10,12,14-heptamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethyl-amino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-on, ngậm một hoặc hai phân tử nước phải chứa từ 96,0 % đến 102,0 % $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, tính theo chế phẩm khan.
 Sản phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột trắng hoặc gần như trắng. Thực tế không tan trong nước, dễ tan trong ethanol tuyệt đối và methylen clorid.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của azithromycin chuẩn.
 Nếu so sánh phổ có sự sai khác khi đo ở dạng rắn, chuẩn bị dung dịch thử và dung dịch chuẩn trong *methylen clorid* (TT) có nồng độ 9,0 % và tiến hành đo phổ.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong *ethanol* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.
 Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

pH

Từ 9,0 đến 11,0 (Phụ lục 6.2).
 Hòa tan 0,100 g chế phẩm trong 25,0 ml *methanol* (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với nước không có carbon dioxyd (TT).

Góc quay cực riêng

Từ -45° đến -49°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).
 Dùng dung dịch S để đo.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).
 Pha động A: Hòa tan 1,8 g *đinatri hydrophosphat khan* (TT) vào 1000 ml nước và điều chỉnh đến pH 8,9 bằng dung dịch acid phosphoric loãng (TT) hoặc dung dịch natri hydroxyd loãng (TT).
 Pha động B: *Methanol* (TT) - *acetonitril* (TT) (250 : 750).
 Hỗn hợp dung môi: Dung dịch đệm pH 10,0 - *acetonitril* (TT) - *methanol* (TT) (350 : 300 : 350).
 Dung dịch đệm pH 10,0: Dung dịch amoni dihydrophosphat 0,173 % được điều chỉnh đến pH 10,0 bằng amoniac (TT).
 Dung dịch thử: Hòa tan 0,200 g chế phẩm bằng hỗn hợp dung môi và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.
 Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng hỗn hợp dung môi.
 Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan azithromycin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất F, H và J) có trong một lọ chuẩn bằng 1,0 ml hỗn hợp dung môi, siêu âm trong 5 min.
 Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 8,0 mg azithromycin chuẩn dùng để định tính pic (chứa các tạp chất A, B, C, E, F, G, I, J, L, M, N, O và P) bằng 1,0 ml hỗn hợp dung môi.

Điều kiện sắc ký:
 Cột kích thước (25 cm x 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *end-capped octadecylsilyl amorphous organosilica polymer dùng cho phổ khối* (5 μ m).
 Nhiệt độ cột: 60 °C.
 Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.
 Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.
 Thể tích tiêm: 50 μ l.

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 - 25	50 → 45	50 → 55
25 - 30	45 → 40	55 → 60
30 - 80	40 → 25	60 → 75
80 - 81	25 → 50	75 → 50
81 - 93	50	50

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo azithromycin chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của các tạp chất A, B, C, E, F, G, I, J, L, M, N, O và P. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo azithromycin chuẩn dùng để đánh giá tính phù hợp của hệ thống và sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) để xác định pic của tạp chất H.

Thời gian lưu tương đối so với azithromycin (thời gian lưu khoảng 45 min đến 50 min): Tạp chất L khoảng 0,29; tạp chất M khoảng 0,37; tạp chất E khoảng 0,43; tạp chất F khoảng 0,51; tạp chất D khoảng 0,54; tạp chất J khoảng 0,54; tạp chất I khoảng 0,61; tạp chất C khoảng 0,73; tạp chất N khoảng 0,76; tạp chất H khoảng 0,79; tạp chất A khoảng 0,83; tạp chất P khoảng 0,92; tạp chất O khoảng 1,23; tạp chất G khoảng 1,26; tạp chất B khoảng 1,31.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 1,4; trong đó H_p là chiều cao của đỉnh pic tạp chất J so với đường nền và H_v là chiều cao của đáy hõm tách hai pic tạp chất J và tạp chất F so với đường nền.

Giới hạn:

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất F là 0,3; tạp chất G là 0,2; tạp chất H là 0,1; tạp chất L là 2,3; tạp chất M là 0,6; tạp chất N là 0,7.

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2,0 %).

Tạp chất A, C, E, F, H, I, L, M, N, O, P: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh (nếu cần) không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tổng diện tích pic tạp chất D và J không được lớn hơn 0,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,5 %).

Tạp chất G: Diện tích pic tạp chất G đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp chất khác: Diện tích pic của mỗi tạp chất không được lớn hơn 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 3 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (3,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,1 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1)

(0,1 %); bỏ qua những pic rửa giải ra trước tạp chất L và ra sau tạp chất B.

Ghi chú:

Tạp chất A: 6-Demethylazithromycin.

Tạp chất B: 3-Deoxyazithromycin (azithromycin B).

Tạp chất C: 3'-O-demethylazithromycin (azithromycin C).

Tạp chất D: 14-Demethyl-14-(hydroxymethyl)azithromycin (azithromycin F).

Tạp chất E: 3'-(N,N-didemethyl)azithromycin (aminoazithromycin).

Tạp chất F: 3'-N-demethyl-3'-N-formylazithromycin.

Tạp chất G: 3'-N-demethyl-3'-N-[(4-methylphenyl)sulfonyl]azithromycin.

Tạp chất H: 3'-N-[[4-(acetylamino)phenyl]sulfonyl]-3'-N-demethylazithromycin.

Tạp chất I: 3'-N-demethylazithromycin.

Tạp chất J: 13-O-decladinosylazithromycin.

Tạp chất K: C¹⁴,1''-epoxyazithromycin (azithromycin E).

Tạp chất L: Azithromycin 3'-N-oxid.

Tạp chất M: 3'-(N,N-didemethyl)-3'-N-formylazithromycin.

Tạp chất N: 3'-De(dimethylamino)-3'-oxoazithromycin.

Tạp chất O: 2-Desethyl-2-propylazithromycin.

Tạp chất P: Chưa biết cấu trúc.

Kim loại nặng

Không được quá 25 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Hòa tan 2,0 g chế phẩm trong hỗn hợp nước - ethanol khan (15 : 85), pha loãng thành 20 ml với cùng dung môi.

Lấy 12 ml dung dịch thu được tiến hành thử theo phương pháp 2. Pha loãng dung dịch chỉ mẫu 100 phần triệu Pb (TT) với hỗn hợp nước - ethanol khan (15 : 85) để thu được dung dịch chỉ mẫu 2,5 phần triệu Pb. Dùng dung dịch chỉ mẫu 2,5 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nước

Từ 1,8 % đến 6,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,200 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).

Pha động: Acetonitril (TT₁) - dung dịch đệm pH 11,0 (60 : 40).

Dung dịch đệm pH 11,0: Hòa tan 6,7 g dikali hydrophosphat (TT) vào 1000 ml nước và điều chỉnh pH đến 11,0 bằng dung dịch kali hydroxyd 56 %.

Dung dịch A: Acetonitril (TT₁) - dung dịch dikali hydrophosphat 0,67 % được điều chỉnh đến pH 8,0 bằng acid phosphoric (TT) (60 : 40).

Dung dịch thử: Hòa tan 53,0 mg chế phẩm trong 2 ml acetonitril (TT₁) và pha loãng thành 100,0 ml bằng dung dịch A.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 53,0 mg azithromycin chuẩn trong 2 ml acetonitril (TT₁) và pha loãng thành 100,0 ml bằng dung dịch A.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5,0 mg chế phẩm và 5,0 mg tạp chất chuẩn A của azithromycin trong 0,5 ml *acetonitril* (TT₁) và pha loãng thành 10,0 ml bằng dung dịch A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *octadecylsilyl vinyl polymer dùng cho sắc ký lỏng* (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 210 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 1,5 lần thời gian lưu của azithromycin.

Thời gian lưu của azithromycin khoảng 10 min.

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 với pic của azithromycin ít nhất là 3,0.

Tính hàm lượng $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ 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 $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ của azithromycin chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Chế phẩm

Nang, viên nén, hỗn dịch uống.

NANG AZITHROMYCIN

Là nang cứng chứa azithromycin.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc nang" (Phụ lục 1.13) và các yêu cầu sau:

Hàm lượng azithromycin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm phosphat pH 6,0.

Dung dịch đệm phosphat pH 6,0: Pha 6 L dung dịch dinatri hydrophosphat 0,1 M và điều chỉnh tới pH 6,0 ± 0,1 bằng khoảng 40 ml acid hydrocloric (TT), thêm vào 600 mg trypsin (TT), trộn đều.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Xác định lượng azithromycin hòa tan

BỘT PHA HỖN DỊCH AZITHROMYCIN

bằng phương pháp sắc ký lỏng với điều kiện sắc ký và pha động như mô tả ở mục Định lượng.

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

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng thích hợp azithromycin chuẩn hòa tan trong môi trường hòa tan và pha loãng từng bước nếu cần với môi trường hòa tan để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với dung dịch thử.

Yêu cầu: Không ít hơn 75 % (Q) lượng azithromycin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Nước

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,3 g chế phẩm.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: *Methanol - nước - amoniac* (80 : 19,9 : 0,1).

Dung dịch chuẩn: Hòa tan một lượng azithromycin chuẩn trong pha động để thu được dung dịch có nồng độ azithromycin khoảng 1,0 mg trong 1 ml.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg azithromycin vào bình định mức 50 ml, thêm 30 ml pha động và lắc siêu âm 15 min. Pha loãng bằng pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

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

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 215 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

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

Tính hàm lượng azithromycin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, có trong một đơn vị chế phẩm dựa vào diện tích pic của azithromycin thu được từ sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ trong azithromycin chuẩn.

Bảo quản

Trong vỉ nhôm hay trong chai lọ nút kín.

Để nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc kháng sinh nhóm macrolid.

Hàm lượng thường dùng

250 mg; 500 mg.

BỘT PHA HỖN DỊCH AZITHROMYCIN

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

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