

DICLOXACILIN NATRI

Yêu cầu: Không ít hơn 80 % (Q) lượng diclofenac natri, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, so với lượng ghi trên nhãn hòa tan trong cả hai giai đoạn.

Định lượng

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: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg diclofenac natri vào bình định mức 100 ml, thêm 70 ml pha động, lắc siêu âm trong 5 min, thêm pha động vừa đủ đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 50 mg diclofenac natri chuẩn hòa tan trong vừa đủ 100,0 ml pha động. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,0005 % diclofenac natri chuẩn và 0,0005 % tạp chất A chuẩn của diclofenac trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi *end-capped octylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại ở bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

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 đối của diện tích pic diclofenac từ 6 lần tiêm lặp lại dung dịch chuẩn không được lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch chuẩn. Tính hàm lượng diclofenac natri, $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, trong viên dựa vào diện tích pic 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

Trong bao bì kín, nơi khô mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

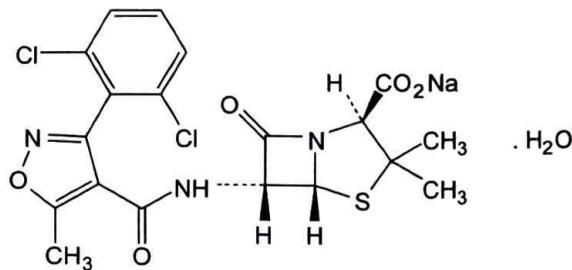
Thuốc chống viêm không steroid.

Hàm lượng thường dùng

25 mg, 50 mg.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

DICLOXACILIN NATRI



$C_{19}H_{16}Cl_2N_3NaO_5S \cdot H_2O$

P.t.l: 510,3

Dicloxacin natri là natri (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[3-(2,6-dichlorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]-carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylat monohydrat, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{16}Cl_2N_3NaO_5S$, tính theo chế phẩm khan. Sản phẩm bán tổng hợp từ một sản phẩm lên men.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng, hút ẩm.

Đễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 % và methanol.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, D.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của dicloxacin natri chuẩn.

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

Bản mỏng: Silica gel đã được silan hóa.

Dung môi khai triển: Aceton - dung dịch amoni acetat 15,4 % được chỉnh đến pH 5,0 bằng acid acetic băng (30 : 70).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong 5 ml nước.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg dicloxacin natri chuẩn trong 5 ml nước.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg cloxacilin natri chuẩn, 25 mg dicloxacin natri chuẩn và 25 mg flucloxacilin natri chuẩn trong 5 ml nước.

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 15 cm. Để bản mỏng khô ngoài không khí và đặt bản mỏng vào bình có hơi iod cho đến khi xuất hiện các vết. Quan sát dưới ánh sáng ban ngày. Vết chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống về vị trí, màu sắc và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho 3 vết tách rõ ràng.

C. Lấy khoảng 2 mg chế phẩm vào một ống nghiệm dài khoảng 15 cm và đường kính trong khoảng 1,5 cm. Làm ẩm bằng 0,05 ml nước và thêm 2 ml dung dịch formaldehyd trong acid sulfuric (TT). Trộn các thành phần trong ống bằng cách lắc tròn, dung dịch xuất hiện màu vàng ánh

xanh. Để ống nghiệm trong bể cách thủy khoảng 1 min, dung dịch chuyển sang màu vàng.

D. Chế phẩm cho phản ứng của ion natri (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 2,50 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2). Độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch S đo ở bước sóng 430 nm không được lớn hơn 0,04.

pH

Từ 5,0 đến 7,0 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch S để đo.

Góc quay cực riêng

Từ +128° đến +143°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch kali dihydrophosphat 0,27 % được điều chỉnh tới pH 5,0 bằng dung dịch natri hydroxyd loãng - acetonitril (75 : 25).

Dung dịch thử (1): Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thử (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 50,0 mg dicloxacilin natri chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml với pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (2) thành 50,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 5 mg flucloxacilin natri chuẩn và 5 mg dicloxacilin natri chuẩn trong pha động và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 225 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (2) và (3).

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 5 lần thời gian lưu của dicloxacilin.

Thời gian lưu của dicloxacilin khoảng 10 min.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic của flucloxacilin (pic thứ nhất) và pic của dicloxacilin (pic thứ 2) ít nhất là 2,5.

Giới hạn:

Tạp đơn bất kỳ: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được

lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (5 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: Acid (4S)-2-[carboxy[[[3-(2,6-diclorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]methyl]-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylic (các acid penicilloic của dicloxacilin).

Tạp chất B: Acid (2RS,4S)-2-[[[3-(2,6-diclorophenyl)-5-methylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]methyl]-5,5-dimethyl-thiazolidin-4-carboxylic (các acid penilloic của dicloxacilin).

Tạp chất C: Acid (2S,5R,6R)-6-amino-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic (acid 6-amino-penicilanic).

Tạp chất D: Acid 3-(2,6-diclorophenyl)-5-methylisoxazol-4-carboxylic.

N,N-Dimethylanilin

Không được quá 20 phần triệu (Phụ lục 10.16, phương pháp 2).

Acid 2- ethylhexanoic

Không được quá 0,8 % (kl/kl) (Phụ lục 10.17).

Nước

Từ 3,0 % đến 4,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,300 g chế phẩm.

Chất gây sốt

Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp loại bỏ chất gây sốt thì chế phẩm phải đáp ứng phép thử chất gây sốt (Phụ lục 13.4).

Tiêm 1 ml dung dịch chứa 20 mg chế phẩm trong 1 ml nước cất pha tiêm cho 1 kg trọng lượng thỏ.

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 với dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1).

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic dicloxacilin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) thu được từ 6 lần tiêm không được lớn hơn 1,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm $C_{19}H_{16}Cl_2N_3NaO_5S$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng $C_{19}H_{16}Cl_2N_3NaO_5S$ trong dicloxacilin natri chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín, ở nhiệt độ dưới 25 °C. Nếu là chế phẩm vô khuẩn thì bao bì phải được tiệt trùng, kín, chống nhiễm khuẩn.

DIDANOSIN

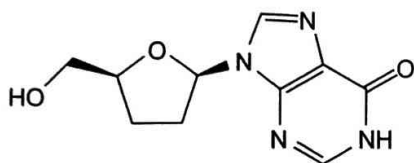
Loại thuốc

Kháng sinh nhóm penicilin.

Chế phẩm

Nang, bột pha tiêm.

DIDANOSIN



$C_{10}H_{12}N_4O_3$

P.t.l: 236,2

Didanosin là 2',3'-dideoxyinosin, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{10}H_{12}N_4O_3$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh màu trắng hoặc trắng ngà. Rất tan trong dimethyl sulfoxid, hơi tan trong nước, khó tan trong aceton và trong methanol.

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 didanosin chuẩn.

B. 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 chính trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

Góc quay cực riêng

Từ -28° đến -24°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4).

Dùng dung dịch chứa 10 mg/ml chế phẩm trong nước, đo ở 25 °C.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch đệm: Dung dịch chứa 0,77 g/l amoni acetat (TT) trong nước.

Pha động A: Acetonitril - dung dịch đệm (1 : 19).

Pha động B: Acetonitril - dung dịch đệm (1 : 3).

Dung môi pha mẫu: Điều chỉnh pH của dung dịch đệm đến pH 9 bằng dung dịch chứa natri hydroxyd (TT). Chuẩn bị hỗn hợp acetonitril - dung dịch đệm pH 9 (1 : 19).

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,5 mg/ml chế phẩm trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (1): Dung dịch chứa 0,5 mg/ml didanosin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Dung dịch chứa 5 µg/ml tạp chất A chuẩn của didanosin; 1,5 µg/ml didanosin chuẩn và 1,5 µg/ml tạp chất B chuẩn của didanosin trong dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

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

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

Tốc độ dòng: 2 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	100	0
15	100	0
20	0	100
30	0	100
35	100	0
45	100	0

Thời gian lưu tương đối so với didanosin (thời gian lưu khoảng 6 min đến 7,5 min): Tạp chất A khoảng 0,28; inosin khoảng 0,39; 2'-deoxyinosin khoảng 0,45; 3'-deoxyinosin khoảng 0,51; 2',3'-anhydroinosin khoảng 0,59; dideoxydideoxyinosin khoảng 0,81; tạp chất B khoảng 2,1; 5'-deoxydideoxyadenosin khoảng 3,1.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1), độ phân giải giữa pic didanosin và pic dideoxydideoxyinosin không nhỏ hơn 3,0; số đĩa lý thuyết tính trên pic dideoxydideoxyinosin không nhỏ hơn 6000. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tạp chất A thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tính hàm lượng phần trăm của tạp chất A trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và nồng độ của tạp chất A trong dung dịch đối chiếu (2).

Tính hàm lượng phần trăm của các tạp đơn khác trong chế phẩm, nếu có, dựa vào diện tích pic tạp chất trên sắc ký đồ của dung dịch thử, diện tích pic didanosin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) và nồng độ của didanosin trong dung dịch đối chiếu (2).

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 0,5 %.

2'-Deoxyinosin: Không được quá 0,3 %.

Tạp chất B, inosin, 3'-deoxyinosin; 2',3'-anhydroinosin; dideoxydideoxyinosin; 5'-deoxydideoxyadenosin: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2 %.

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,1 %.

Tổng tạp chất: Không được quá 1,0 %.

Ghi chú:

Tạp chất A: Hypoxanthin.

Tạp chất B: 2',3'-Dideoxyadenosin.

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,000 g chế phẩm.