

lọc thủy tinh (Whatman GF/C là thích hợp).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch domperidon maleat chuẩn 0,127 % trong hỗn hợp đồng thể tích *dicloromethan* (TT) và *methanol* (TT).

Cách tiến hành: Châm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch trên. Sau khi triển khai, lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí, quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm, sau đó phun *dung dịch kali iodobismuthat* (TT) và quan sát. Trong cả hai lần quan sát, vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí 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 domperidon maleat 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 acid hydrochloric* 0,1 M (TT).

Tốc độ quay: 50 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Pha loãng tới nồng độ thích hợp với *dung dịch acid hydrochloric* 0,1 M (TT) (nếu cần). Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được ở bước sóng 286 nm, cốc đo dày 1 cm, dùng *dung dịch acid hydrochloric* 0,1 M (TT) làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch domperidon maleat chuẩn 0,001 % pha trong *dung dịch acid hydrochloric* 0,1 M (TT).

Tính lượng domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, đã hòa tan trong mỗi viên từ độ hấp thụ đo được của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, trong domperidon maleat chuẩn.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % lượng domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Pha động: Nước - acetonitril - acid acetic băng - triethylamin (500 : 500 : 5 : 5).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 63,5 mg domperidon maleat chuẩn vào bình định mức dung tích 100 ml, hòa tan và pha loãng với pha động đến vạch. Lắc đều. Lấy chính xác 5 ml dung dịch trên cho vào bình định mức dung tích 50 ml và pha loãng với pha động đến vạch, lắc đều.

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 đương với khoảng 25 mg domperidon vào bình định mức dung tích 50 ml, hòa tan và pha loãng với pha động đến vạch. Lắc đều, lọc. Lấy chính xác 5,0 ml dịch lọc trên cho vào bình định mức dung tích 50 ml và pha loãng với pha động đến vạch, lắc đều, lọc.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm $\times$ 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μ m).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μ l.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic domperidon giữa các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng domperidon, $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$, dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$ trong domperidon maleat chuẩn.

1 mg domperidon maleat tương ứng với 0,7858 mg domperidon.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

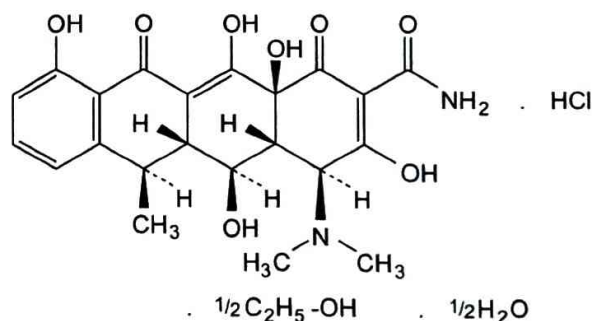
Thuốc chống nôn.

Hàm lượng thường dùng

10 mg.

DOXYCYCLIN HYDROCLORID

Doxycyclin hyclat



$C_{22}H_{25}ClN_2O_8 \cdot \frac{1}{2}C_2H_5OH \cdot \frac{1}{2}H_2O$

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 hemiethanol 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, 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 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 dioxide (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 hydrochloric* 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 hydrochloric* 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 chuẩn trong dung dịch *acid hydrochloric* 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 chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất A, B, C và F) trong dung dịch *acid hydrochloric* 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 hydrochloric* 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 các 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 0,7; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất F khoảng 1,3.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic tạp chất A và pic tạp chất B ít nhất là 2,0; độ phân giải giữa pic tạp chất B và pic doxycyclin ít nhất là 2,0.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của doxycyclin trong dung dịch đối chiếu (3).

Giới hạn:

Tạp chất A: Không được quá 2,0 %.

Tạp chất F: Không được quá 1,2 %.

Tạp chất B: Không được quá 0,5 %.

Tạp chất C: Không được quá 0,2 %.

Các tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,10 %.

Tổng các tạp chất: Không được quá 3,0 %.

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

Ghi chú:

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

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

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

Tạp chất D: (4R,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-4-(dimethylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracen-2-carboxamid (4-epi-6-epidoxycyclin).

Tạp chất E: (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 (oxytetracyclin).

Tạp chất F: (4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-2-acetyl-4-(dimethylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-4a,5a,6,12a-tetrahydrotetracen-1,11(4H,5H)-dion (2-acetyl-2-decarbamoxyldoxycyclin).

Ethanol

Phải từ 4,3 % đến 6,0 %.

Phương pháp sắc ký khí (Phụ lục 5.2).

Dung dịch chuẩn nội: Pha loãng 0,50 ml *propanol* (TT) thành 1000,0 ml với nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 0,10 g chế phẩm trong dung dịch chuẩn nội và pha loãng thành 10,0 ml với dung dịch chuẩn nội.

Dung dịch đối chiếu: Pha loãng 0,5 ml *ethanol* (TT) thành 100,0 ml bằng dung dịch chuẩn nội. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử được thành 10,0 ml bằng dung dịch chuẩn nội.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

NANG DOXYCYCLIN

Điều kiện sắc ký:

Cột silica nung chảy với chiều dài 50 m và đường kính 0,32 mm được phủ pha tĩnh là *poly(dimethyl)siloxan* (phim dày 5 µm).

Khí mang: *Heli dùng cho sắc ký khí*.

Tốc độ dòng: 37 cm/s.

Tỷ lệ chia dòng: 1 : 10.

Detector ion hóa ngọn lửa.

Nhiệt độ:

	Thời gian (min)	Nhiệt độ (°C)
	0 - 7	70
Cột	7 - 13	70 → 160
	13 - 15	160
Buồng tiêm		200
Detector		250

Thể tích tiêm: 1 µl.

Cách tiến hành:

Thời gian lưu tương đối so với propanol (thời gian lưu khoảng 7 min) của ethanol khoảng 0,6.

Tính hàm lượng ethanol dựa vào tỷ số diện tích pic ethanol và pic chuẩn nội thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Khối lượng riêng của ethanol ở 20 °C là 0,790 g/ml.

Nước

Phải từ 1,4 % đến 2,8 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,20 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,4 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Phải ít hơn 1,14 EU/mg (Phụ lục 13.2) nếu chế phẩm dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không có biện pháp hữu hiệu nào loại bỏ được nội độc tố vi khuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký và các dung dịch như mô tả trong phần Tạp chất liên quan. Tiến hành sắc ký dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng phần trăm của $C_{22}H_{25}ClN_2O_8$ 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 của $C_{22}H_{25}ClN_2O_8$ trong doxycyclin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong đồ đựng vô khuẩn và kín.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm tetracyclin.

Chế phẩm

Nang.

NANG DOXYCYCLIN

Là nang cứng chứa doxycyclin hydroclorid (doxycyclin hyclat).

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

Hàm lượng doxycyclin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, từ 95,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Bản mỏng: *Silica gel H*. Sau khi tráng bản mỏng, phun đều lên lớp mỏng *dung dịch natri edetat 10 %* đã chỉnh đến pH 9,0 bằng *dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT)* (khoảng 10 ml cho một bản 100 × 200 mm). Để khô ở vị trí nằm ngang trong ít nhất 1 h. Trước khi sử dụng, hoạt hóa bản mỏng ở 110 °C trong 1 h.

Dung môi khai triển: *Nước - methanol - dicloromethan* (6 : 35 : 59).

Dung dịch thử: Lắc một lượng bột thuốc tương ứng 50 mg doxycyclin với 100 ml *methanol (TT)* trong 1 min đến 2 min, ly tâm lấy phần dung dịch trong ở trên.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan một lượng doxycyclin hydroclorid chuẩn tương ứng với 50 mg doxycyclin trong 100 ml *methanol (TT)*.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 50 mg tetracyclin hydroclorid chuẩn và 50 mg doxycyclin hydroclorid trong 100 ml *methanol (TT)*.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 1 µl mỗi dung dịch trên lên bản mỏng. Sau khi triển khai dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra để khô ở nhiệt độ phòng. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải phù hợp với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí, màu sắc và kích thước. Phép thử chỉ có giá trị khi dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách biệt rõ rệt.

B. Lấy một lượng bột thuốc tương ứng với 0,5 mg doxycyclin, thêm 2 ml *acid sulfuric (TT)*, màu vàng tạo thành.

C. Lấy một lượng bột thuốc tương ứng với 10 mg doxycyclin, lắc kỹ với 10 ml *nước*, lọc, dịch lọc cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy.

Môi trường hòa tan: 900 ml *nước*.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 30 min.

Cách tiến hành: Lấy một phần dịch môi trường, lọc và pha loãng, nếu cần, với *nước*. Đo độ hấp thụ của dung dịch ở bước sóng cực đại 276 nm (Phụ lục 4.1), cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là *nước*. Tiến hành so sánh với dung dịch doxycyclin hydroclorid chuẩn trong *nước* có nồng độ tương đương. Tính lượng doxycyclin, $C_{22}H_{24}N_2O_8$, đã hòa tan dựa vào hàm lượng của $C_{22}H_{24}N_2O_8$ trong doxycyclin hydroclorid chuẩn.