

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

Dung dịch thử: Cân 20 viên, xác định khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn, cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 400 mg moxifloxacin vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 60 ml dung môi pha mẫu, lắc siêu âm 30 min, thỉnh thoảng lắc, pha loãng bằng dung môi pha mẫu đến vạch, lắc đều, lọc. Pha loãng 5,0 ml dịch lọc thành 250,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh *phenylsilyl silica gel dùng cho sắc ký* (5 μm).

Nhiệt độ cột: 45 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 293 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Thời gian chạy sắc ký: 10 min.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic moxifloxacin không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic moxifloxacin thu được từ 5 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 phần trăm của moxifloxacin, $C_{21}H_{24}FN_3O_4$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng của $C_{21}H_{24}FN_3O_4$ trong moxifloxacin hydroclorid chuẩn. Phân tử lượng của moxifloxacin và moxifloxacin hydroclorid lần lượt là 401,43 và 437,89.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

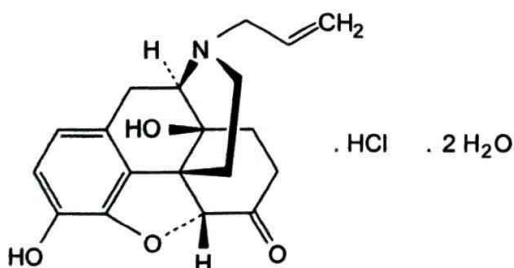
Kháng sinh nhóm fluoroquinolon.

Hàm lượng thường dùng

400 mg.

NALOXON HYDROCLORID

Naloxon hydroclorid dihydrat



$C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

P.t.l: 399,9

Naloxon hydroclorid là 4,5α-epoxy-3,14-dihydroxy-17-(prop-2-enyl)morphinan-6-on hydroclorid dihydrat phải

NALOXON HYDROCLORID

chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{19}H_{21}NO_4 \cdot HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

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

Đễ tan trong nước, tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong toluen.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A, C.

Nhóm II: B, C.

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

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Methanol - lớp trên của hỗn hợp gồm 60 ml dung dịch amoniac 2 M và 100 ml butanol (5 : 95).

Dung dịch thử: Hòa tan 8 mg chế phẩm trong 0,5 ml nước và pha loãng thành 1 ml bằng methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Hòa tan 8 mg naloxon hydroclorid chuẩn trong 0,5 ml nước và pha loãng thành 1 ml bằng methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 5 μl của mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 2/3 bản mỏng. Để bản mỏng khô ngoài không khí. Phun lên bản mỏng dung dịch mới pha kali fericyanid (TT) 0,5 % trong dung dịch sắt (III) clorid 10,5 % (TT). 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 thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

C. Chế phẩm phải cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Độ trong và màu sắc của dung dịch

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

Dung dịch S phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 0,05 ml dung dịch đỏ methyl (TT) vào 10,0 ml dung dịch S. Dung dịch phải chuyển màu khi thêm không quá 0,2 ml dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CĐ) hoặc dung dịch acid hydrocloric 0,02 N (CĐ).

Góc quay cực riêng

Từ -181° đến -170°, tính theo chế phẩm khan (Phụ lục 6.4). Xác định trên dung dịch S.

Tạp chất D

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 1,58 g amoni hydrocarbonat (TT) trong 950 ml nước, điều chỉnh pH dung dịch đến 9,0 bằng amoniac (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động A: Acetonitril (TT) - dung dịch A (20 : 80).

Pha động B: Acetonitril (TT) - dung dịch A (40 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,500 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 10,0 mg tạp chất D chuẩn của naloxon trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 20,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (3): Thêm 2,0 ml dung dịch đối chiếu (1) vào 4,0 ml dung dịch thử và pha loãng thành 20,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 40 °C.

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

Tốc độ dòng: 2,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký các dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (2) và (3) 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 → 0	0 → 100
51 - 60	0	100

Thời gian lưu tương đối của tạp chất D so với naloxon (thời gian lưu khoảng 50 min) khoảng 0,8.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), hệ số đối xứng của pic tạp chất D không được lớn hơn 1,8.

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử, pic tương ứng với tạp chất D không được có diện tích lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (75 ppm).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch A: Hòa tan 1,10 g natri octansulfonat (TT) trong 950 ml nước, điều chỉnh đến pH 2,0 bằng dung dịch acid phosphoric 50 % (tt/tt), lọc và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Pha động A: Acetonitril - tetrahydrofuran - dung dịch A (20 : 40 : 940).

Pha động B: Tetrahydrofuran - acetonitril - dung dịch A (40 : 170 : 790).

Dung dịch thử: Hòa tan 0,125 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg naloxon chuẩn

dùng để định tính pic (có chứa các tạp chất A, B, C, D, E và F) trong 1 ml dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT). Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,1 M (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (12,5 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 230 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 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 - 40	100 → 0	0 → 100
40 - 50	0	100

Thời gian lưu tương đối của các pic so với naloxon (thời gian lưu khoảng 11 min) như sau: Tạp chất C khoảng 0,6; tạp chất A khoảng 0,8; tạp chất F khoảng 0,9; tạp chất D khoảng 1,1; tạp chất E khoảng 3,0; tạp chất B khoảng 3,2. Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo naloxon chuẩn dùng để định tính pic và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) để xác định pic của các tạp chất A, B, C, D, E và F.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) tối thiểu phải bằng 2,0, trong đó H_p là chiều cao của pic tạp chất D và H_v là chiều cao của đáy hõm phân tách pic tạp chất D và pic naloxon.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic của tạp chất E với hệ số hiệu chỉnh là 0,5.

Các tạp chất A, B, C, E, F: Diện tích pic của mỗi tạp chất A, B, C, E và F không được lớn hơn diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,2 %).

Tạp đơn khác: Mỗi tạp chất không được có diện tích lớn hơn 0,5 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,10 %).

Tổng tất cả các tạp chất: Tổng diện tích của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,8 %).

Bỏ qua các pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích của pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 4,5α-epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-on (noroxymorphon).

Tạp chất B: 4,5α-epoxy-14-hydroxy-17-(prop-2-enyl)-3-(prop-2-enyloxy)morphinan-6-on(3-O-allyl naloxon).

Tạp chất C: 4,5 α -epoxy-3,10 α ,14-trihydroxy-17-(prop-2-enyl)morphinan-6-on (10 α -hydroxynaloxon).

Tạp chất D: 7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-3,14-dihydroxy-17-(prop-2-enyl)morphinan-6-on (7,8-didehydro naloxon).

Tạp chất E: 4,5 α :4',5' α -diepoxy-3,3',14,14'-tetrahydroxy-17,17'-bis(prop-2-enyl)-2,2'-bimorphinan-6,6'-dion (2,2'-binaloxon).

Tạp chất F: 4,5 α -epoxy-3,10 β ,14-trihydroxy-17-(prop-2-enyl)morphinan-6-on (10 β -hydroxynaloxon).

Tạp chất G: 4,5 α -epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-(prop-2-enyl)morphinan-6-on (3-O-methylnaloxon).

Nước

Từ 7,5 % đến 11,0 % (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 0,50 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong 50 ml ethanol 96 % (TT), thêm 5,0 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CĐ) và tiến hành phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2), dùng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N trong ethanol (CĐ) làm dung dịch chuẩn độ. Đọc thể tích giữa hai điểm uốn của đường chuẩn độ.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N trong ethanol (CĐ) tương đương với 36,38 mg C₁₉H₂₂ClNO₄.

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

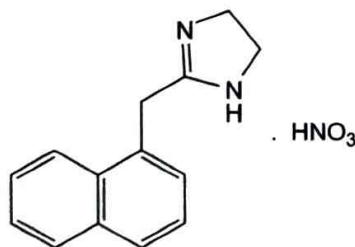
Loại thuốc

Thuốc đối kháng opioid, thuốc giải độc opioid.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

NAPHAZOLIN NITRAT



C₁₄H₁₄N₂.HNO₃

P.t.l: 273,3

Naphazolin nitrat là 2-(1-naphthylmethyl)-2-imidazolin nitrat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % C₁₄H₁₄N₂.HNO₃, tính theo chế phẩm làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh trắng hay gần như trắng. Hơi tan trong nước, tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

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 naphazolin nitrat chuẩn.

B. Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 250,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 25,0 ml dung dịch này thành 100,0 ml bằng dung dịch acid hydrochloric 0,01 M (TT). Phổ hấp thụ tử ngoại (Phụ lục 4.1) của dung dịch thu được trong khoảng từ bước sóng 230 nm đến 350 nm cho 4 cực đại hấp thụ ở bước sóng 270 nm, 280 nm, 287 nm và 291 nm. Tỷ số giữa độ hấp thụ đo được ở các bước sóng cực đại 270 nm, 287 nm và 291 nm so với độ hấp thụ đo được ở bước sóng cực đại 280 nm phải lần lượt đạt từ 0,82 đến 0,86; từ 0,67 đến 0,70 và từ 0,65 đến 0,69.

C. Điểm chảy: Từ 167 °C đến 170 °C (Phụ lục 6.7).

D. Hòa tan 45 mg chế phẩm trong 2 ml nước. Thêm 1 ml acid sulfuric (TT). Lắc cẩn thận và để nguội. Thêm từng giọt, dọc theo thành ống nghiệm 1 ml dung dịch sắt (II) sulfat (TT₂). Ở phần tiếp giáp giữa 2 lớp chất lỏng xuất hiện một vòng màu nâu.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Dung dịch S: Hòa tan 0,5 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyl (TT) bằng cách đun nóng nhẹ 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

Dung dịch S có pH từ 5,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Hòa tan 1,1 g natri octansulfonat (TT) trong một hỗn hợp gồm 5 ml acid acetic băng (TT), 300 ml acetonitril (TT) và 700 ml nước.

Dung dịch thử: Hòa tan 50,0 mg chế phẩm trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch phân giải: Hòa tan 5 mg acid 1-naphthylacetic (TT) (tạp chất B) trong pha động, thêm 5 ml dung dịch thử và pha loãng thành 100 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg naphthyl-acetylenylendiamin chuẩn (tạp chất A) trong pha động và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 10,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 100,0 ml bằng pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,0 mm) được nhồi pha tĩnh octylsilyl silica gel đã được khóa các nhóm silanol (4 μm) với kích thước lỗ xốp là 6 nm.