

## THUỐC NHỎ MŨI OXYMETAZOLIN

Thuốc nhỏ mũi oxymetazolin là dung dịch của oxymetazolin hydroclorid trong nước, có thể có thêm tá dược thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc dùng tại mũi" (Phụ lục 1.15) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng oxymetazolin hydroclorid,  $C_{16}H_{24}N_2O \cdot HCl$ ,** từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

### Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

### pH

Từ 4,0 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

### Định tính

A. Lấy chính xác một thể tích dung dịch chế phẩm chứa khoảng 2,5 mg oxymetazolin hydroclorid, cho vào bình gạn dung tích 60 ml, thêm nước cho đủ khoảng 10 ml. Thêm 2 ml dung dịch natri carbonat 10 % (TT). Chiết với 10 ml cloroform (TT), chuyển dịch chiết cloroform sang một bình gạn khác. Chiết với 10 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT). Để yên và gạn bỏ lớp cloroform. Lấy 8 ml lớp nước acid hóa cho vào một ống nghiệm, trung tính bằng vài giọt dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Thêm dư một giọt dung dịch natri hydroxyd 1 M (TT). Lắc kỹ. Sau đó, thêm vài giọt dung dịch natri nitroprusiat 5 % (TT) và 2 giọt dung dịch natri hydroxyd 15 % (TT) để yên trong 10 min. Thêm dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) cho tới pH khoảng 8 đến 9. Để yên 10 min sẽ xuất hiện màu tím.

B. Trong phần Định lượng, pic chính trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử phải có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của pic oxymetazolin hydroclorid trên sắc ký đồ thu được của dung dịch chuẩn.

### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hỗn hợp methanol - dung dịch đệm amoni nitrat pH 9,5 (9 : 1).

**Dung dịch thử:** Lấy 2,0 ml dung dịch chế phẩm pha loãng với methanol (TT) vừa đủ 20,0 ml. Lọc.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác một lượng oxymetazolin hydroclorid chuẩn hòa tan trong nước để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ oxymetazolin hydroclorid trong chế phẩm. Lấy 2,0 ml dung dịch thu được pha loãng với methanol (TT) vừa đủ 20,0 ml. Lọc.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (250 × 4 mm) được nhồi pha tĩnh A (5 μm). Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

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

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:** Tiến hành sắc ký lần lượt đối với dung dịch thử và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng oxymetazolin hydroclorid,  $C_{16}H_{24}N_2O \cdot HCl$ , trong chế phẩm dựa vào các diện tích của pic oxymetazolin hydroclorid thu được từ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và từ hàm lượng của oxymetazolin hydroclorid trong oxymetazolin hydroclorid chuẩn.

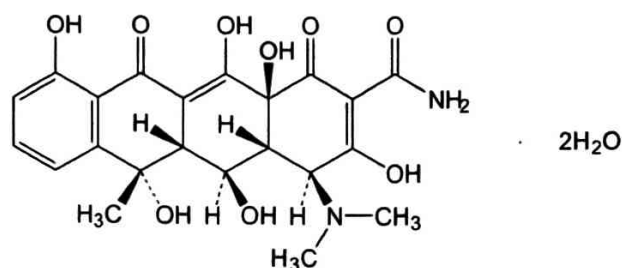
### Bảo quản

Nơi mát, tránh ánh sáng.

### Hàm lượng thường dùng

0,025 % và 0,05 %.

## OXYTETRACYCLIN DIHYDRAT



$C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot 2H_2O$

P.t.l: 496,4

Oxytetracyclin dihydrat là (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 dihydrat, phải chứa từ 94,5 % đến 102,0 %  $C_{22}H_{24}N_2O_9$ , tính theo chế phẩm khan.

Chế phẩm thu được từ quá trình nuôi cấy một số chủng *Streptomyces rimosus*.

### Tính chất

Bột kết tinh vàng, hơi hút ẩm. Rất khó tan trong nước, tan trong các dung dịch acid và kiềm loãng.

### Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, C, D.

Nhóm II: A, C, D.

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

**Bản mỏng:** Octadecylsilyl silica gel  $F_{254}$ .

**Dung môi khai triển:** Acetonitril - methanol - dung dịch acid oxalic 6,3 % đã được điều chỉnh đến pH 2,0 bằng amoniac (20 : 20 : 60).

**Dung dịch thử:** Hòa tan 5 mg chế phẩm trong methanol (TT), pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Hòa tan 5 mg oxytetracyclin chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Hòa tan 5 mg oxytetracyclin chuẩn, 5 mg tetracyclin hydroclorid chuẩn và 5 mg minocyclin hydroclorid chuẩn trong methanol (TT), pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

**Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 μl các dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được



3/4 bản mỏng. Làm khô bản mỏng trong không khí, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) phải cho ba vết tách ra rõ ràng.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải tương ứng về thời gian lưu và diện tích so với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

C. Thêm 5 ml *acid sulfuric* (TT) vào 2 mg chế phẩm, màu đỏ đậm tạo thành. Cho dung dịch thu được vào 2,5 ml *nước*, màu chuyển sang màu vàng.

D. *Nước*: Từ 6,0 % đến 9,0 % (Phụ lục 10.3).

### pH

Từ 4,5 đến 7,5 (Phụ lục 6.2)

Lắc kỹ để phân tán 0,1 g chế phẩm trong 10 ml *nước không có carbon dioxyl* (TT).

### Tạp chất hấp thụ ánh sáng

Đo độ hấp thụ của dung dịch trong vòng 1 h kể từ khi bắt đầu chuẩn bị dung dịch (Phụ lục 4.1).

Hòa tan 20,0 mg 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. Độ hấp thụ của dung dịch tại bước sóng 430 nm không được quá 0,25 (tính theo chế phẩm khan).

Hòa tan 0,100 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. Độ hấp thụ của dung dịch tại bước sóng 490 nm không được quá 0,20 (tính theo chế phẩm khan).

### Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Pha động A*: Dung dịch *trifluoroacetic* (TT) 0,05 % (tt/tt).

*Pha động B*: *Tetrahydrofuran* dùng cho sắc ký - *methanol* - *acetonitril* (5 : 15 : 80)

Chuẩn bị các dung dịch sau ngay trước khi sử dụng.

*Dung dịch thử (1)*: 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 thử (2)*: Pha loãng 5,0 ml dung dịch thử (1) thành 50,0 ml bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,01 M* (TT).

*Dung dịch đối chiếu (1)*: Hòa tan 20,0 mg oxytetracyclin chuẩn trong *dung dịch acid hydrochloric 0,01 M* (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,01 M* (TT).

*Dung dịch đối chiếu (2)*: Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử (1) thành 100,0 ml bằng *dung dịch acid hydrochloric 0,01 M* (TT).

*Dung dịch đối chiếu (3)*: Hòa tan 4,0 mg oxytetracyclin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống (có chứa

tạp chất A, B, C, D và E) trong *dung dịch acid hydrochloric 0,01 M* (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

*Điều kiện sắc ký*:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh là *end-capped octylsilyl silica gel* dùng cho sắc ký (TT) (5 μm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,3 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

*Cách tiến hành*:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

| Thời gian<br>(min) | Pha động A<br>(% tt/tt) | Pha động B<br>(% tt/tt) |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0 - 5              | 90                      | 10                      |
| 5 - 20             | 90 → 65                 | 10 → 35                 |

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (1), dung dịch đối chiếu (2), (3).

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo oxytetracyclin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp hệ thống và sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) để xác định pic của tạp chất A, B, C, D và E.

Thời gian lưu tương đối so với oxytetracyclin (thời gian lưu tương đối khoảng 6,5 min): Tạp chất A khoảng 0,9; tạp chất B khoảng 1,2; tạp chất C khoảng 1,3; tạp chất D khoảng 1,4; tạp chất E khoảng 2,3.

Kiểm tra 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 3,0; trong đó  $H_p$  là chiều cao đỉnh pic của tạp chất A so với đường nền và  $H_v$  là chiều cao tính từ đường nền lên đến điểm thấp nhất của đường cong tách pic của tạp chất A khỏi pic của oxytetracyclin; và tỷ số này cũng ít nhất là 3,0 khi  $H_p$  là chiều cao đỉnh pic của tạp chất B so với đường nền và  $H_v$  là chiều cao tính từ đường nền lên đến điểm thấp nhất của đường cong tách pic của tạp chất B khỏi pic của oxytetracyclin.

Tính hàm lượng phần trăm các tạp chất dựa vào nồng độ của oxytetracyclin trong dung dịch đối chiếu (2). Nhân diện tích pic tạp chất D và tạp chất E với hệ số hiệu chỉnh là 0,4.

*Giới hạn*:

Tạp chất C: Không được quá 2,0 %

Tạp chất B: Không được quá 1,0 %.

Tạp chất A: Không được quá 0,7 %.

Tạp chất D, E: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,2%.

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

Tổng tạp chất: Không được quá 3,5 %.

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

*Ghi chú*:

Tạp chất A: (4R,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(4-epioxytetracyclin).



DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

OXYTETRACYCLIN HYDROCLORID

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

Tạp chất C: (4S,4aR,5S,5aR,6S,12aS)-2-acetyl-4-(dimethylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-methyl-4a,5a,6,12a-tetrahydrotetracen-1,11(4H,5H)-dion (2-acetyl-2-decarbamoxyloxytetracyclin).

Tạp chất D: (3S,4S,5S)-4-[(1R)-4,5-dihydroxy-9-methyl-3-oxo-1,3-dihydronaphtho[2,3-c]furan-1-yl]-3-(dimethylamino)-2,5-dihydroxy-6-oxocyclohex-1-en-1-carboxamid.

Tạp chất E: (3S,4S,5R)-4-[(1R)-4,5-dihydroxy-9-methyl-3-oxo-1,3-dihydronaphtho[2,3-c]furan-1-yl]-3-(dimethylamino)-2,5-dihydroxy-6-oxocyclohex-1-en-1-carboxamid.

Tạp chất F: (4S,4aR,5R,12aS)-4-(dimethylamino)-3,5,10,11,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,12-dioxo-1,4,4a,5,12,12a-hexahydrotetracen-2-carboxamid (anhydro-oxytetracyclin).

**Nước**

Từ 6,0 % đến 9,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,250 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). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký dung dịch thử (2) và dung dịch đối chiếu (1).

Tính hàm lượng phần trăm của  $C_{22}H_{25}ClN_2O_9$  trong chế phẩm dựa vào diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2), dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng  $C_{22}H_{25}ClN_2O_9$  trong oxytetracyclin chuẩn.

**Bảo quản**

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

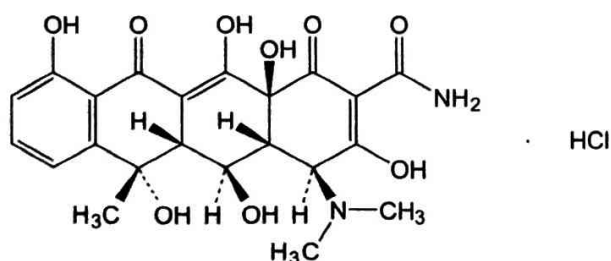
**Loại thuốc**

Kháng sinh nhóm tetracyclin.

**Chế phẩm**

Viên nén, nang.

**OXYTETRACYCLIN HYDROCLORID**



$C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot HCl$

P.t.l: 496,9

Oxytetracyclin hydroclorid là (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 hydroclorid, phải chứa từ 94,5 % đến 102,0 %  $C_{22}H_{24}N_2O_9$  tính theo chế phẩm khan.

Chế phẩm thu được từ quá trình nuôi cấy một số chủng *Streptomyces rimosus*.

**Tính chất**

Bột kết tinh vàng. Dễ tan trong nước, hơi tan trong ethanol 96 %. Dung dịch trong nước vẫn đục khi để yên do oxytetracyclin kết tủa.

**Định tính**

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: B, C, D.

Nhóm II: A, C, D.

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

Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel  $F_{254}$ .

Dung môi khai triển: Acetonitril - methanol - dung dịch acid oxalic 6,3 % đã được điều chỉnh đến pH 2,0 bằng amoniac (TT) (20 : 20 : 60).

Dung dịch thử: Hòa tan 5 mg chế phẩm trong methanol (TT), pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg oxytetracyclin hydroclorid chuẩn trong methanol (TT) và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg oxytetracyclin hydroclorid chuẩn, 5 mg tetracyclin hydroclorid chuẩn và 5 mg minocyclin hydroclorid chuẩn trong methanol (TT), pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1  $\mu$ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô trong không khí, kiểm tra dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng về vị trí và kích thước với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) cho ba vết tách ra rõ ràng.

B. Trong phần Tạp chất liên quan, pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử (2) phải có thời gian lưu và diện tích tương ứng với thời gian lưu và diện tích của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1).

C. Thêm 5 ml acid sulfuric (TT) vào 2 mg chế phẩm, màu đỏ đậm tạo thành. Thêm dung dịch thu được vào 2,5 ml nước, màu chuyển sang màu vàng.

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

**pH**

Từ 2,3 đến 2,9 (Phụ lục 6.2)

Lắc kỹ để phân tán 0,1 g chế phẩm trong 10 ml nước không có carbon dioxid (TT).

**Tạp chất hấp thụ ánh sáng**

Đo độ hấp thụ của các dung dịch trong vòng 1 h kể từ khi bắt đầu chuẩn bị dung dịch (Phụ lục 4.1).

Hòa tan 20,0 mg chế phẩm trong hỗn hợp gồm dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol (1 : 99) và pha loãng