

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.

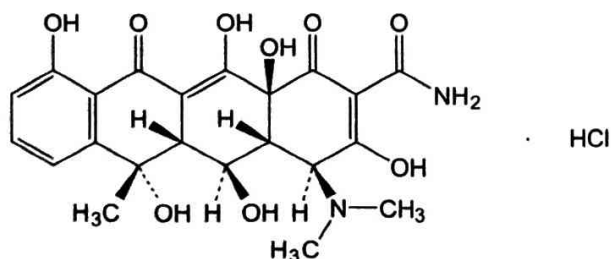
Loại thuốc

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 μ 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

thành 10,0 ml với cùng dung môi. Độ hấp thụ của dung dịch (Phụ lục 4.1) tại bước sóng 430 nm không được lớn hơn 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 (Phụ lục 4.1) tại bước sóng 490 nm không được lớn hơn 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 acid 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 dùng.

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 của hệ thống (có chứa các 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 end-capped octylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (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 (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 5	90	10
5 - 20	90 → 65	10 → 35

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

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

Thời gian lưu tương đối so với oxytetracyclin (thời gian lưu 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 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 đơn khác: Với mỗi tạp chất, không được quá 0,1 %.

Tổng các 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).

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-decarbamoil-oxytetracyclin).

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.

Nước

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,500 g chế phẩm.

Tro sulfat

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

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,4 EU/mg, nếu chế phẩm được dùng để pha chế thuốc tiêm mà không có quy trình loại bỏ nội độc tố thích hợp.

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) 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.

1 mg oxytetracyclin tương đương với 1,079 mg oxytetracyclin hydroclorid.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh nhóm tetracyclin.

Chế phẩm

Nang.

NANG OXYTETRACYCLIN

Là nang cứng chứa oxytetracyclin hydroclorid.

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 oxytetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_9.HCl$, 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.

Phun dung dịch natri edetat 10 % đã điều chỉnh đến pH 7,0 bằng dung dịch natri hydroxyd 10 M (TT) lên bản mỏng, khoảng 10 ml cho một bản mỏng kích thước (100 mm × 200 mm). Để khô ở vị trí nằm ngang ít nhất 1 h. Trước khi sử dụng, hoạt hoá 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 trong nang tương ứng 10 mg oxytetracyclin hydroclorid với 20 ml methanol (TT), ly tâm lấy phần dung dịch trong ở trên.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5 mg oxytetracyclin hydroclorid chuẩn trong 10 ml methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg oxytetracyclin hydroclorid chuẩn và 5 mg demeclocyclin hydroclorid chuẩn trong 10 ml methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được khoảng 15 cm, lấy bản mỏng ra, để khô bản mỏng ngoài không khí và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng 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 nhau rõ ràng riêng biệt.

B. Lấy một lượng bột thuốc trong nang tương ứng với 0,5 mg oxytetracyclin hydroclorid, thêm 2 ml acid sulfuric (TT), màu đỏ thẫm được tạo thành. Thêm 1 ml nước, màu chuyển thành vàng.

C. Lấy một lượng bột thuốc tương ứng với 20 mg oxytetracyclin hydroclorid, lắc kỹ với 10 ml nước, lọc, dịch lọc cho phản ứng (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g bột thuốc; áp suất giảm không quá 0,7 kPa; 60 °C; 3 h).

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Thiết bị: Kiểu giò quay.

Tốc độ quay: 100 r/min.

Thời gian: 45 min.

Cách tiến hành:

Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 10 ml dịch lọc đầu, pha loãng nếu cần. Đo độ hấp thụ ở bước sóng cực đại khoảng 353 nm (Phụ lục 4.1), trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT).

Tính lượng oxytetracyclin hydroclorid hòa tan theo A (1 %, 1 cm). Lấy 282 là giá trị A (1 %, 1 cm) của oxytetracyclin hydroclorid ở bước sóng cực đại 353 nm.

Yêu cầu: Không ít hơn 70 % (Q) lượng oxytetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_9.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

Tạp chất hấp thụ ánh sáng

Hòa tan lượng bột thuốc của 5 nang trong hỗn hợp dung dịch acid hydrocloric 1 M - methanol (1 : 99) để được hai dung dịch thử có nồng độ oxytetracyclin hydroclorid là 0,20 % và 1,0 %. Lọc. Độ hấp thụ của dung dịch 0,20 % ở bước sóng khoảng 430 nm không được lớn hơn 0,75 (Phụ lục 4.1), tính theo bột thuốc đã làm khô.

Độ hấp thụ của dung dịch 1,0 % ở bước sóng khoảng 490 nm không được lớn hơn 0,40, tính theo bột thuốc đã làm khô.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Dung dịch acid hydrocloric 0,1 M trong methanol: Pha loãng 1 thể tích dung dịch acid hydrocloric 1 M (TT) thành 10 thể tích bằng methanol (TT).

Pha động: Hòa tan 50,0 g 2-methylpropan-2-ol (TT) trong 200 ml nước, thêm 60 ml dung dịch đệm phosphat 0,33 M pH 7,5 (TT), 50 ml dung dịch tetrabutylamoni hydrosulfat 1,0 % đã được điều chỉnh pH đến 7,5 bằng dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT) và 10 ml dung dịch natri edetat 0,04 % đã được điều chỉnh pH đến 7,5 bằng dung dịch