

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 5 mg morphin chuẩn dùng để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống (chứa các tạp chất B, C, E và F) trong dung môi pha loãng và pha loãng thành 2,0ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

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

Nhiệt độ cột: 35 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,5 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 - 2	85	15
2 - 35	85 → 50	15 → 50
35 - 40	50	50

Sử dụng sắc ký đồ cung cấp kèm theo morphin 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 tạp chất B, C, E và F.

Thời gian lưu tương đối so với morphin (thời gian lưu khoảng 12,5 min): Tạp chất F khoảng 0,95; tạp chất E khoảng 1,1; tạp chất C khoảng 1,6; tạp chất B khoảng 1,9. Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), tỷ số đỉnh - hõm (H_p/H_v) ít nhất là 2; trong đó H_p là chiều cao đỉnh pic tạp chất F so với đường nền và H_v là chiều cao tính từ đường nền lên đến đáy hõm giữa pic tạp chất F và pic morphin.

Giới hạn:

Đề tính hàm lượng, nhân diện tích pic của các tạp chất sau với hệ số hiệu chỉnh tương ứng: Tạp chất B là 0,25; tạp chất C là 0,4; tạp chất E là 0,5.

Tạp chất B: Diện tích pic tạp chất B đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,4 %).

Tạp chất C, E: Với mỗi tạp chất, diện tích pic đã hiệu chỉnh không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,2 %).

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 (1) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,25 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6α-ol (codein).

Tạp chất B: 7,7',8,8'-tetrahydro-4,5α:4',5'α-diepoxy-17,17'-dimethyl-2,2'-bimorphinan-3,3',6α,6'α-tetrol(2,2'-bimorphin).

Tạp chất C: 6,7,8,14-tetrahydro-4,5α-epoxy-6-methoxy-17-methylmorphinan-3-ol (oripavin).

Tạp chất D: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-17-methylmorphinan-3,6α,10α-triol (10S-hydroxymorphin).

Tạp chất E: 7,8-didehydro-4,5α-epoxy-3-hydroxy-17-methylmorphinan-6-on (morphinon).

Tạp chất F: (17S)-7,8-didehydro-4,5α-epoxy-17-methylmorphinan-3,6α-diol 17-oxid (morphin N-oxid).

Nước

Từ 12,5 % đến 15,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,10 g chế phẩm.

Tro sulfat

Không được quá 0,1 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Hòa tan 0,300 g chế phẩm trong hỗn hợp gồm 5 ml dung dịch acid hydrochloric 0,01 N (CĐ) và 30 ml ethanol 96 % (TT). Chuẩn độ bằng dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ). Xác định điểm tương đương bằng phương pháp chuẩn độ đo điện thế (Phụ lục 10.2).

Đọc thể tích dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tiêu thụ giữa 2 điểm uốn.

1 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 N (CĐ) tương đương với 32,18 mg $C_{17}H_{19}NO_3.HCl$

Bảo quản

Trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Thuốc giảm đau, gây nghiện.

Chế phẩm

Viên nén, thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM MORPHIN HYDROCLORID

Là dung dịch vô khuẩn của morphin hydroclorid trong nước để pha thuốc tiêm.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc tiêm, thuốc tiêm truyền, thuốc cấy" (Phụ lục 1.19) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng morphin hydroclorid, $C_{17}H_{19}NO_3.HCl.3H_2O$ từ 92,5 % đến 107,5 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu.

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 morphin hydroclorid trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

B. Bay hơi đến khô một thể tích chế phẩm tương đương với 5 mg morphin hydroclorid trên cách thủy. Hòa tan cần bằng 5 ml nước, thêm một giọt dung dịch sắt (III) clorid 5 % (TT), phải xuất hiện ngay màu chàm.

C. Dung dịch chế phẩm phải cho phản ứng (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

pH

2,5 đến 6,5 (Phụ lục 6.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Dung dịch *dioctyl natri sulfosuccinat* 0,22 % và *natri acetat* 0,14 % trong *methanol* 60 % (tt/tt), điều chỉnh đến pH 5,5 bằng *acid acetic* băng (TT).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 30 mg morphin hydroclorid chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml dung dịch *dikali hydrophosphat* 0,3 M (TT) và pha loãng với nước vừa đủ tới vạch. Lắc kỹ để hòa tan, lọc.

Dung dịch thử: Lấy chính xác một thể tích chế phẩm tương đương với 30 mg morphin hydroclorid vào bình định mức 100 ml, thêm 20 ml dung dịch *dikali hydrophosphat* 0,3 M (TT) và pha loãng với nước vừa đủ tới vạch. Lắc kỹ để hòa tan.

Dung dịch phân giải: Dung dịch có chứa morphin hydroclorid chuẩn 0,03 % và codein phosphat chuẩn 0,04 % trong pha động.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm) (cột Nucleosil C18 là thích hợp).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 285 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch phân giải, phép thử chỉ có giá trị khi độ phân giải giữa hai pic morphin và codein trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải không nhỏ hơn 2,0.

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

Tính hàm lượng của morphin hydroclorid, $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$, trong chế phẩm dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{17}H_{19}NO_3 \cdot HCl \cdot 3H_2O$ trong morphin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Thuốc gây nghiện. Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

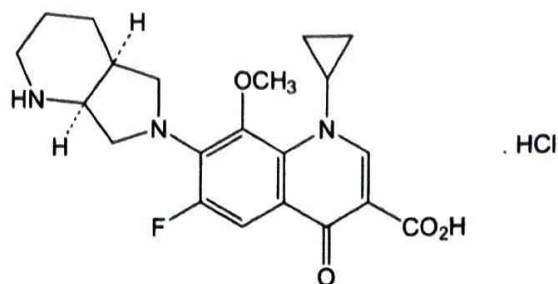
Thuốc giảm đau opioid.

Hàm lượng thường dùng

2 mg/ml, 4 mg/ml, 10 mg/ml.

MOXIFLOXACIN HYDROCLORID

MOXIFLOXACIN HYDROCLORID



$C_{21}H_{24}FN_3O_4 \cdot HCl$

P.t.l: 437,9

Moxifloxacin hydroclorid là acid (4aS-cis)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-(octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl)-4-oxo-3-quinolincarboxylic monohydroclorid, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_{21}H_{24}FN_3O_4 \cdot HCl$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột hay tinh thể màu vàng hay vàng nhạt. Hút ẩm nhẹ. Hơi tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong acetone.

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 moxifloxacin hydroclorid chuẩn.

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

C. Hòa tan 50 mg chế phẩm trong 5 ml nước, thêm 1 ml dung dịch *acid nitric* loãng (TT), lắc đều, để yên 5 min. Dung dịch thu được phải cho phản ứng định tính (A) của clorid (Phụ lục 8.1).

pH

Từ 3,9 đến 4,6 (Phụ lục 6.2).

Dùng dung dịch chế phẩm 2 mg/ml trong nước không có carbon dioxyl (TT).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các dung dịch moxifloxacin phải bảo quản tránh ánh sáng.

Pha động: *Methanol* - dung dịch đệm (28 : 72).

Dung dịch đệm: Hòa tan 0,5 g *tetrabutylamoni hydrosulfat* (TT) và 1,0 g *kali dihydrophosphat* (TT) trong nước, thêm 2 ml *acid phosphoric* (TT) và thêm nước vừa đủ 1000 ml.

Dung môi pha mẫu: Thêm 20 mg *natri sulfat khan* (TT) vào 1000 ml dung dịch đệm, trộn đều.

Dung dịch thử: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml chế phẩm trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 2 μg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn trong dung môi pha mẫu.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa 0,1 mg/ml moxifloxacin hydroclorid chuẩn và 1 μg/ml tạp chất A của moxifloxacin trong dung môi pha mẫu.