

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

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic oxytocin (thời gian lưu khoảng 25 min) và pic có thời gian lưu tương đối so với oxytocin khoảng 0,9 không nhỏ hơn 1,4.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Diện tích của bất kỳ pic nào, trừ pic chính, không được lớn hơn 1,5 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (1,5 %).

Tổng diện tích của tất cả các pic, trừ pic chính, không được lớn hơn 5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (5 %).

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

Ghi chú:

Tạp chất A: N-(L-cysteinyl-L-tyrosyl-L-isoleucyl-L-glutaminyl-L-asparaginyl-L-cysteinyl-L-prolyl-L-leucylglycyl)urea cyclic (1→6)-disulfid (carbimido oxytocin).

Tạp chất B: Acetyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-L-isoleucyl-L-glutaminyl-L-asparaginyl-L-cysteinyl-L-prolyl-L-leucylglycinamid cyclic (1→6)-disulfid (acetyloxytocin).

Tạp chất C: L-cysteinyl-L-tyrosyl-L-isoleucyl-L-glutaminyl-L-asparaginyl-L-cysteinyl-L-prolyl-L-leucylglycinamid dimer (1→1':6→6')-bisdisulfid (α-oxytocin dimer).

Tạp chất D: L-cysteinyl-L-tyrosyl-L-isoleucyl-L-glutaminyl-L-asparaginyl-L-cysteinyl-L-prolyl-L-leucylglycinamid dimer (1→6':1'→6)-bisdisulfid (β-oxytocin dimer).

Nước

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 0,10 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Nếu chế phẩm được dùng để pha chế các dạng thuốc tiêm thì nội độc tố vi khuẩn không được quá 300 EU/mg (Phụ lục 13.2).

Thử vô khuẩn

Nếu chế phẩm dự định dùng để sản xuất thuốc tiêm mà không tiến hành tiệt khuẩn nữa thì phải đạt yêu cầu Thử vô khuẩn (Phụ lục 13.7).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Điều kiện sắc ký, dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (2) được mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 0,50 mg/ml oxytocin chuẩn trong pha động A.

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

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa pic oxytocin (thời gian lưu khoảng 25 min) và pic có thời gian lưu tương đối so với oxytocin khoảng 0,9 không nhỏ hơn 1,4.

Tính hàm lượng phần trăm của oxytocin, $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$, 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 $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$ trong oxytocin chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng, ở 2 °C đến 8 °C. Nếu là loại vô khuẩn thì bảo quản trong đồ đựng kín, chống nhiễm khuẩn.

Loại thuốc

Thuốc thúc đẻ - Hormon thụ sau tuyến yên.

Chế phẩm

Thuốc tiêm.

THUỐC TIÊM OXYTOCIN

Là dung dịch vô khuẩn có chứa oxytocin trong dung môi phù hợp.

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 oxytocin, $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Dung dịch trong, không màu

Định tính

Có thể chọn một trong hai phép thử định tính A hoặc B:

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

Bản mỏng: Silica gel G.

Dung môi khai triển: Dicloromethan - methanol - nước - acid acetic băng (70 : 30 : 6 : 1).

Dung dịch thử: Lấy 10,0 ml chế phẩm, đem cô đến cạn ở 30 °C dưới áp suất giảm không quá 0,6 kPa. Hòa tan cặn trong 1 ml methanol (TT).

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 165 µg/ml oxytocin chuẩn trong methanol (TT).

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký tới khi dung môi đi được 15 cm. Làm khô bản mỏng dưới luồng không khí lạnh và đặt bản mỏng trong bình chứa hơi iod. Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng thường. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải giống với vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu về vị trí, kích thước và độ đậm.

B. 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.

pH

pH của chế phẩm phải từ 3,0 đến 5,0 (Phụ lục 6.2).

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Acetonitril - dung dịch đệm phosphat - nước (15 : 15 : 70).

Pha động B: Acetonitril - dung dịch đệm phosphat - nước (70 : 15 : 15).

Dung dịch đệm phosphat: Hòa tan 31,2 g natri dihydrophosphat (TT) trong 1000 ml nước.

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm không pha loãng.

Dung dịch đối chiếu (1): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 50,0 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 100 mg clorbutol khan (TT) trong 0,25 ml acid acetic băng (TT) và pha loãng thành 20 ml bằng pha động A.

Dung dịch đối chiếu (3): Lấy 3,0 ml dung dịch thử, thêm 2,0 ml dung dịch acid sulfuric 1 % (TT), đun sôi cẩn thận trong cách thủy trong 20 min.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 220 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 50 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	100	0
5 - 20	100 → 94	0 → 6
20 - 50	94 → 60	6 → 40
50 - 51	60 → 100	40 → 0
51 - 65	100	0

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

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3), độ phân giải giữa pic oxytocin (thời gian lưu khoảng 25 min) và pic có thời gian lưu tương đối so với oxytocin khoảng 0,9 không nhỏ hơn 1,4.

Giới hạn: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử:

Không có quá 1 pic, trừ pic chính, có diện tích lớn hơn diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (2 %).

Không có bất kỳ pic nào, trừ pic chính, có diện tích lớn hơn 2,5 lần diện tích pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (5 %).

Bỏ qua pic tương ứng với pic chính thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2).

Nội độc tố vi khuẩn

Không được quá 0,5 EU/IU oxytocin (Phụ lục 13.2).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, điều kiện sắc ký và kiểm tra tính phù hợp của hệ thống tiến hành như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Dung dịch thử: Dung dịch chế phẩm.

Dung dịch chuẩn: Dung dịch chứa 16,7 μg/ml oxytocin chuẩn trong pha động A.

Tính hàm lượng phần trăm của oxytocin, C₄₃H₆₆N₁₂O₁₂S₂, 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 C₄₃H₆₆N₁₂O₁₂S₂ trong oxytocin chuẩn.

Bảo quản

Tránh ánh sáng, ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C.

Loại thuốc

Thuốc thúc đẻ - Hormon thụ sau tuyến yên.

Hàm lượng thường dùng

10 IU/ml, 5 IU/ml.

PANCREATIN

Pancreatin là một chế phẩm gồm các enzym, chủ yếu là amylase, lipase và protease, được chiết xuất từ tuyến tụy của lợn [*Sus scrofa* Linne' var. *domesticus* Gray (Fam. Suidae)] hoặc của bò (*Bos taurus* Linne' (Fam. Bovidae)). Mỗi mg pancreatin chứa không ít hơn 25 đơn vị hoạt tính amylase, 2,0 đơn vị hoạt tính lipase và 25 đơn vị hoạt tính protease. Pancreatin ở dạng hoạt tính cao có thể có hoạt lực ghi nhãn gấp 3 lần hoạt tính tối thiểu hoặc có thể được pha loãng bằng cách trộn với lactose hoặc sucrose chứa tối đa 3,25 % tinh bột hoặc với pancreatin hoạt tính thấp.

Một đơn vị hoạt tính amylase là lượng pancreatin có khả năng phân hủy tinh bột ở tốc độ tương đương với 0,16 μEq liên kết glycosid được thủy phân trong một phút theo điều kiện quy định của phép thử Định lượng hoạt tính amylase.

Một đơn vị hoạt tính lipase là lượng pancreatin có khả năng giải phóng 1,0 μEq acid trong một phút ở pH 9,0 và 37 °C theo điều kiện quy định của phép thử Định lượng hoạt tính lipase.

Một đơn vị hoạt tính protease là lượng pancreatin có khả năng thủy phân casein ở tốc độ tương đương với một lượng peptid không bị kết tủa bởi acid trichloroacetic, có độ hấp thụ tương đương với độ hấp thụ của 15 nmol tyrosin ở bước sóng 280 nm, được giải phóng ra trong một phút theo điều kiện quy định của phép thử Định lượng hoạt tính protease.

Trong phép thử này đơn vị hoạt tính tương đương với đơn vị USP.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(60 °C; trong chân không; 4 h).

Thử giới hạn nhiễm vi sinh vật

Không được có *Salmonella* và *Escherichia coli* (Phụ lục 13.6).