

THUỐC MỠ TRA MẮT TETRACYCLIN HYDROCLORID

Là thuốc mỡ dùng tra mắt, chứa tetracyclin hydroclorid với tá dược thích hợp.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc mỡ dùng trên da và niêm mạc” mục “Thuốc mỡ dùng tại mắt” (Phụ lục 1.12) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng tetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$, từ 90,0 % đến 125,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Tính chất

Thuốc mỡ màu vàng nhạt đồng nhất, có độ mềm thích hợp, dính được vào niêm mạc và da khi bôi, không tách lớp ở điều kiện bình thường, không chảy lỏng ở 37 °C.

Định tính

A. Lấy khoảng 5 g chế phẩm vào cốc có mỏ, thêm khoảng 5 ml nước, đun cách thủy cho tan hết tá dược, khuấy đều bằng một thìa thủy tinh. Để nguội và làm lạnh trong nước đá để cho lớp tá dược đông lại. Gạn lấy lớp nước (dung dịch A) để thử các phản ứng sau:

Lấy 1 ml dung dịch A cho vào một bát sứ, bốc hơi trên cách thủy cho tới khô. Thêm 1 giọt đến 2 giọt acid sulfuric đậm đặc (TT) sẽ có màu đỏ tím. Thêm 1 giọt dung dịch sắt (III) clorid 3 % (TT), màu sẽ chuyển thành nâu hoặc đỏ nâu.

Lấy 2 ml dung dịch A cho vào một ống nghiệm, thêm 1 giọt dung dịch acid nitric 32 % (TT) và vài giọt dung dịch bạc nitrat 2 % (TT), sẽ xuất hiện tủa trắng.

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

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3)

Pha động: Dung dịch amoni oxalat 0,1 M - dimethylformamid - dung dịch diamoni hydrophosphat 0,2 M (68 : 27 : 5). Điều chỉnh pH của hỗn hợp từ 7,6 đến 7,7 bằng dung dịch amoni hydroxyd 3 M (TT) hoặc dung dịch acid phosphoric 3 M.

Dung môi pha loãng: Dung dịch amoni oxalat 0,1 M - dimethylformamid (68 : 27).

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác một lượng tetracyclin hydroclorid chuẩn, hòa tan trong methanol (TT) để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 1 mg/ml. Pha loãng 6,0 ml dung dịch thu được thành 50,0 ml bằng dung môi pha loãng. Trộn đều.

Dung dịch thử: Cân chính xác một lượng chế phẩm tương đương khoảng 0,1 g tetracyclin hydroclorid, cho vào một bình nón nút mài dung tích 100 ml, thêm 20 ml cyclohexan (TT), lắc kỹ. Tiếp tục thêm 35 ml methanol (TT), siêu âm trong 20 min. Gạn, lọc dung dịch vào một bình định mức 100 ml. Tráng bình nón với 40 ml methanol (TT), lọc vào

bình định mức, thêm methanol (TT) đến vạch, lắc đều. Pha loãng 3,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng dung môi pha loãng. Trộn đều.

Điều kiện sắc ký:

Cột bảo vệ (tiền cột) kích thước (3 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh B (10 μm).

Cột phân tích kích thước (25 cm × 4,6 mm), được nhồi pha tĩnh B (5 μm đến 10 μm).

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

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

Cách tiến hành:

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký đối với dung dịch chuẩn. Phép thử chỉ có giá trị khi độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic tetracyclin hydroclorid trong 6 lần tiêm lặp lại nhỏ hơn 2,0 %.

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

Tính hàm lượng tetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$, trong chế phẩm thử dựa vào các diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ trong tetracyclin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Nơi mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

1 %.

VIÊN NÉN TETRACYCLIN HYDROCLORID

Là viên nén chứa tetracyclin hydroclorid.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

Hàm lượng tetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$, từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

Định tính

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

Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

Thiết bị: Kiểu cánh khuấy. Giữ cho khoảng cách giữa cánh khuấy và đáy bình là (45 ± 5) mm.

Môi trường hòa tan: 900 ml nước.

Tốc độ quay: 75 r/min.

Thời gian: 60 min.

Cách tiến hành: Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng

với môi trường hòa tan để được dung dịch có nồng độ thích hợp nếu cần. Độ độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dịch lọc thu được ở bước sóng cực đại 276 nm, trong cốc đo dày 1 cm, dùng dung dịch môi trường hòa tan làm mẫu trắng. So sánh với dung dịch tetracyclin hydroclorid chuẩn có nồng độ tương đương với dung dịch thử pha trong môi trường hòa tan.

Tính lượng tetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$, đã hòa tan từ viên dựa vào các độ hấp thụ đo được và hàm lượng $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ của tetracyclin hydroclorid chuẩn.

Yên cầu: Không được ít hơn 80 % (Q) lượng tetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$, so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 60 min.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động, dung dịch thử, dung dịch phân giải và điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Định lượng.

Dung dịch đối chiếu: Dung dịch chứa 0,5 µg/ml chuẩn anhydrotetracyclin hydroclorid, 3 µg/ml chuẩn 4-epianhydrotetracyclin hydroclorid, 3 µg/ml chuẩn epitetracyclin hydroclorid và 0,1 µg/ml chuẩn tetracyclin hydroclorid trong pha động A.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic epitetracyclin và pic tetracyclin ít nhất là 2,5; độ phân giải giữa pic anhydrotetracyclin và pic 4-epianhydrotetracyclin ít nhất là 2,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu, độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Tính phần trăm mỗi tạp anhydrotetracyclin, epitetracyclin và 4-epianhydrotetracyclin theo công thức:

$$(S_t/S_c) \times (C_c/C_t) \times 100$$

Trong đó:

S_t : Diện tích pic tạp thu được từ dung dịch thử.

S_c : Diện tích pic tạp chuẩn tương ứng thu được từ dung dịch đối chiếu.

C_c : Nồng độ tạp chuẩn tương ứng trong dung dịch đối chiếu (µg/ml).

C_t : Nồng độ lý thuyết (nồng độ danh định) của tetracyclin hydroclorid trong dung dịch thử (µg/ml).

Tính phần trăm tạp đơn khác theo công thức:

$$(S_t/S_c) \times (C_c/C_t) \times 100$$

Trong đó:

S_t : Diện tích pic tạp đơn thu được từ dung dịch thử.

S_c : Diện tích pic tetracyclin thu được từ dung dịch đối chiếu.

C_c : Nồng độ tetracyclin hydroclorid chuẩn trong dung dịch đối chiếu (µg/ml).

C_t : Nồng độ lý thuyết (nồng độ danh định) của tetracyclin hydroclorid trong dung dịch thử (µg/ml).

Giới hạn: Xem Bảng 1.

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

Bảng 1

Tên chất	Thời gian lưu tương đối	Giới hạn (%)
Epitetracyclin	0,9	3,0
Tetracyclin	1,0	-
2-Acetyl analog	1,3	-
4-Epianhydrotetracyclin	1,7	3,0
Anhydrotetracyclin	1,8	0,5
Tạp đơn khác		0,1

Ghi chú: Tạp 2-acetyl analog là tạp trong quá trình sản xuất nguyên liệu và được kiểm soát trong nguyên liệu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 3,0 % (Phụ lục 9.6).

(Dùng 1,0 g bột viên, 60 °C, áp suất không quá 5 mmHg, 3 h).

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Pha loãng 1 ml acid phosphoric (TT) vừa đủ với nước thành 1000 ml.

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 25 mg tetracyclin hydroclorid vào bình định mức 250 ml, thêm 200 ml pha động A, lắc siêu âm để hòa tan. Để nguội, thêm cùng dung môi đến định mức, lọc.

Dung dịch chuẩn: Hòa tan và pha loãng một lượng chính xác tetracyclin hydroclorid chuẩn trong pha động A để thu được dung dịch có nồng độ 0,1 mg/ml.

Dung dịch phân giải: Dung dịch chứa hỗn hợp chuẩn anhydrotetracyclin hydroclorid, 4-epianhydrotetracyclin hydroclorid, epitetracyclin hydroclorid và tetracyclin hydroclorid có cùng nồng độ 25 µg/ml trong pha động A.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (3 µm).

Nhiệt độ cột: 50 °C.

Nhiệt độ buồng tiêm mẫu: 4 °C.

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

Tốc độ dòng: 1,0 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 - 7,5	85 → 60	15 → 40
7,5 - 7,6	60 → 85	40 → 15
7,6 - 10	85	15

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch phân giải, độ phân giải giữa pic epitetracyclin và pic tetracyclin ít nhất là 2,5; độ phân giải giữa pic anhydrotetracyclin và pic 4-epianhydrotetracyclin ít nhất là 2,5. Trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng pic không lớn hơn 1,5; độ lệch chuẩn tương đối của diện tích pic thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 1,0 %. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng tetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$, trong viên dựa vào các diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và hàm lượng $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$ trong tetracyclin hydroclorid chuẩn.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín. Để nơi khô, mát, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Hàm lượng thường dùng

125 mg (125.000 IU); 250 mg (250.000 IU).

THAN HOẠT TÍNH

Than hoạt tính là chất có khả năng hấp phụ cao, thu được từ quá trình than hóa thích hợp các chất có nguồn gốc thực vật.

Tính chất

Bột nhẹ, màu đen, rất xốp. Thực tế không tan trong các dung môi thông thường.

Định tính

A. Khi đốt đến nóng đỏ, chế phẩm cháy chậm và không thành ngọn lửa.

B. Chế phẩm phải đáp ứng phép thử Khả năng hấp phụ.

Dung dịch S: Lấy 2,0 g chế phẩm vào một bình nón nút mài, thêm 50 ml *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*. Đun sôi nhẹ dưới ống sinh hàn hồi lưu trong 1 h, lọc và rửa phễu lọc bằng *dung dịch acid hydrocloric loãng (TT)*. Gộp dịch lọc và nước rửa rồi bốc hơi đến khô trên cách thủy, hòa tan cần trong *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)* và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Giới hạn acid - kiềm

Thêm 40 ml *nước* vào 2,0 g chế phẩm và đun sôi trong 5 min. Để nguội, hoàn lại thể tích ban đầu bằng *nước không có carbon dioxyc (TT)* và lọc. Bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Thêm vào 10 ml dịch lọc 0,25 ml *dung dịch xanh bromothymol (TT)* và 0,25 ml *dung dịch natri hydroxyd 0,02 N (CD)*, dung dịch phải có màu xanh. Màu của chỉ thị phải chuyển sang vàng khi thêm không quá 0,75 ml *dung dịch acid hydrocloric 0,02 N (CD)*.

Chất tan trong acid

Không được quá 3 %.

Thêm 25 ml *dung dịch acid nitric loãng (TT)* vào 1,0 g chế phẩm và đun sôi trong 5 min. Lọc nóng qua phễu lọc thủy tinh xốp số 10 và rửa bằng 10 ml *nước nóng*. Gộp dịch chiết và nước rửa, bốc hơi đến khô trên cách thủy, thêm vào cần 1 ml *acid hydrocloric (TT)*, bốc hơi lại đến khô và sấy cần đến khối lượng không đổi ở 100 °C đến 105 °C. Khối lượng cần không được quá 30 mg.

Chất màu tan trong kiềm

Thêm 10 ml *dung dịch natri hydroxyd loãng (TT)* vào 0,25 g chế phẩm và đun sôi trong một min. Để nguội, lọc và pha loãng dịch lọc thành 10 ml bằng *nước*. Dung dịch không được có màu đậm hơn màu mẫu VL₄ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Chất tan trong ethanol

Không được quá 0,5 %.

Thêm 50 ml *ethanol 96 % (TT)* vào 2,0 g chế phẩm và đun sôi dưới ống sinh hàn hồi lưu trong 10 min. Lọc ngay, để nguội và pha loãng thành 50 ml bằng *ethanol 96 % (TT)*. Dịch lọc này không được có màu đậm hơn màu mẫu V₆ hoặc VN₆ (Phụ lục 9.3, phương pháp 2). Bốc hơi 40 ml dịch lọc đến khô và sấy cần đến khối lượng không đổi ở 100 °C đến 105 °C. Khối lượng cần không được quá 8 mg.

Chất huỳnh quang

Chiết 10,0 g chế phẩm với 100 ml *cyclohexan (TT)* trong 2 h trong bộ chiết Soxhlet. Lấy phần dung dịch và pha loãng thành 100 ml bằng *cyclohexan (TT)*. Quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm. Huỳnh quang của dung dịch này không được đậm hơn dung dịch chứa 83 µg *quinin* trong 1000 ml *dung dịch acid sulfuric 0,005 M (TT)* được quan sát trong cùng điều kiện.

Sulfid

Lấy 1,0 g chế phẩm vào trong một bình nón, thêm 5 ml *dung dịch acid hydrocloric 25 % (TT)* và 20 ml *nước*. Đun đến sôi. Khí giải phóng ra không được làm *giấy tím chỉ acetat (TT)* chuyển thành màu nâu.

Đồng

Không được quá 25 phần triệu.

Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (Phụ lục 4.4, phương pháp 1).

Dung dịch thử: Dùng dung dịch S.

Dung dịch đối chiếu: Chuẩn bị các dung dịch đối chiếu bằng cách pha loãng *dung dịch đồng mẫu 0,1 % Cu (TT)* bằng *dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT)*.

Đo độ hấp thụ ở bước sóng 325,0 nm, sử dụng đèn cathod rỗng đồng làm nguồn bức xạ và ngọn lửa không khí - acetylen.

Chì

Không được quá 10 phần triệu.