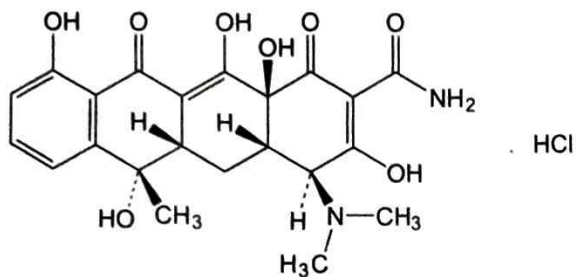


TETRACYCLIN HYDROCLORID



$C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$

P.t.l: 480,9

Tetracyclin hydroclorid là (4*S*,4*aS*,5*aS*,6*S*,12*aS*)-4-(dimethylamino)-3,6,10,12,12*a*-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydrotetracen-2-carboxamid hydroclorid, phải chứa từ 95,0 % đến 102,0 % $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột kết tinh màu vàng. Tan trong nước, khó tan trong ethanol 96 %, thực tế không tan trong aceton, tan trong dung dịch kiềm hydroxyd và carbonat. Dung dịch trong nước bị đục khi để yên do tạo thành kết tủa tetracyclin.

Định tính

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

Bản mỏng: Octadecylsilyl silica gel F₂₅₄.

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 10 ml methanol (TT).

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

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

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 1 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký cho đến khi dung môi đi được khoảng 3/4 chiều dài bản mỏng. Làm khô bản mỏng ngoài không khí, kiểm tra dưới ánh sáng đèn tử ngoại 254 nm. Vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với vết chính của dung dịch đối chiếu (1) về vị trí và kích thước. 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. Thêm 5 ml acid sulfuric (TT) vào khoảng 2 mg chế phẩm, màu đỏ tím tạo thành. Thêm 2,5 ml nước, dung dịch chuyển sang màu vàng.

C. Chế phẩm cho phản ứng định tính (A) của ion clorid (Phụ lục 8.1).

pH

Hòa tan 0,1 g chế phẩm trong 10 ml nước không có carbon dioxyd (TT), pH của dung dịch thu được phải từ 1,8 đến 2,8 (Phụ lục 6.2)

Góc quay cực riêng

Phải từ -240° đến -255° tính theo chế phẩm đã làm khô (Phụ lục 6.4).

Hòa tan 0,250 g chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric 0,1 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Cân 80,0 g tert-butanol (TT) vào một cốc có mỏ, chuyển vào bình định mức dung tích 1000 ml, tráng cốc với 200 ml nước. Thêm 100 ml dung dịch dikali hydrophosphat 3,5% đã được điều chỉnh đến pH 9,0 với dung dịch acid phosphoric 2 M (TT); 200 ml dung dịch tetrabutylamoni hydrosulfat 1,0 % đã được điều chỉnh đến pH 9,0 với dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT) và 10 ml dung dịch natri edetat 4,0 % đã được điều chỉnh đến pH 9,0 với dung dịch natri hydroxyd 2 M (TT). Thêm nước vừa đủ 1000,0 ml, lọc và đuổi khí.

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25,0 mg tetracyclin hydroclorid chuẩn trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT), pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 15,0 mg 4-epitetracyclin hydroclorid chuẩn trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (3): Hòa tan 10,0 mg anhydrotetracyclin hydroclorid chuẩn trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 10,0 mg 4-epianhydro tetracyclin hydroclorid chuẩn trong dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (5): Trộn 1,0 ml dung dịch đối chiếu (1); 2,0 ml dung dịch đối chiếu (2) và 5,0 ml dung dịch đối chiếu (4), pha loãng thành 25,0 ml với dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (6): Trộn 20,0 ml dung dịch đối chiếu (2), 10,0 ml dung dịch đối chiếu (3) và 5,0 ml dung dịch đối chiếu (4), pha loãng thành 200,0 ml với dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

Dung dịch đối chiếu (7): Pha loãng 1,0 ml dung dịch đối chiếu (3) thành 50,0 ml với dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tinh là styren-divinylbenzen copolymer (8 µm).

Nhiệt độ cột: 60 °C.

Detector quang phổ tử ngoại tại bước sóng 254 nm.

Tốc độ dòng: 1,0 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 µl.

Cách tiến hành:

Tiêm dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (5), dung dịch đối chiếu (6) và dung dịch đối chiếu (7).

Kiểm tra tính phù hợp hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5), độ phân giải giữa pic của tạp chất A (4-epitetracyclin, pic thứ nhất) và tetracyclin (pic thứ hai) ít nhất là 2,5; độ phân giải giữa pic tetracyclin và pic của tạp chất D (4-epianhydrotetracyclin, pic thứ ba) ít nhất là 8,0. Điều chỉnh nồng độ của *tert*-butanol trong pha động nếu cần thiết. Tỷ số tín hiệu/nhiều: Ít nhất phải bằng 3 đối với pic chính của dung dịch đối chiếu (7). Hệ số đối xứng: Không được lớn hơn 1,25 đối với pic của tetracyclin trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (5).

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

Diện tích pic của tạp chất A không được lớn hơn diện tích pic của tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6) (3,0 %).

Diện tích pic của tạp chất B (nằm ở đuôi của pic chính) không được lớn hơn một nửa diện tích pic của tạp chất A trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6) (1,5 %).

Diện tích của pic tương ứng với tạp chất C (anhydrotetracyclin) không được lớn hơn diện tích pic của tạp chất C trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6) (0,5 %).

Diện tích của pic tương ứng với tạp chất D không được lớn hơn diện tích pic của tạp chất D trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (6) (0,5 %).

Kim loại nặng

Không được quá 50 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 0,5 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 2,5 ml dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 2,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 60 °C, phosphor pentoxyd, áp suất không quá 670 Pa, 3 h).

Tro sulfat

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 2).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Nội độc tố vi khuẩn

Phải ít hơn 0,5 EU/mg (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm dùng để pha thuốc tiêm mà không áp dụng các biện pháp loại bỏ nội độc tố vi khuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Các điều kiện sắc ký giống như phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng tetracyclin hydroclorid, $C_{22}H_{24}N_2O_8.HCl$, dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và nồng độ tetracyclin hydroclorid trong dung dịch đối chiếu (1).

Bảo quản

Tránh ánh sáng. Nếu chế phẩm vô khuẩn, bảo quản trong bao bì vô khuẩn.

Nhãn

Phải ghi rõ nếu chế phẩm không có nội độc tố vi khuẩn.

Loại thuốc

Kháng sinh.

Chế phẩm

Nang, viên nén, mỡ tra mắt.

NANG TETRACYCLIN HYDROCLORID

Là nang cứng chứa tetracyclin 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 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 đối với viên dưới 500 mg, 90 min đối với viên từ 500 mg trở lên.

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. Đo 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 nang 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 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 thời gian thử quy định.

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.